



EDITURA MEDICALĂ

ISBN 973-39-0240-3
ISBN 973-39-0241-1

Lei 2400,-

PLANTE MEDICINALE, FITOCHIMIE ȘI FITOTERAPIE VOL. I



Ioan Ciulei Emanoil Grigorescu
Ursula Stănescu

PLANTE MEDICINALE, FITOCHIMIE ȘI FITOTERAPIE

vol. 1



Prof. dr. docent I. CIULEI

Prof. dr. docent E. GRIGORESCU

Conf. dr. URSULA STĂNESCU

PLANTE MEDICINALE, FITOCHIMIE ȘI FITOTERAPIE

TRATAT DE
FARMACOGNOZIE

vol. I



EDITURA MEDICALĂ
BUCUREȘTI, 1993

CUVÎNT INTRODUCTIV

Ca urmare a perfecționării metodelor de extragere, identificare și stabilire a structurii chimice a compuşilor organici produşi ai metabolismului celulei vegetale și animale s-a creat posibilitatea descoperirii de noi substanțe naturale de importanță biomedicală. Astăzi, multe dintre substanțele naturale izolate din plante și produse animale sînt utilizate în medicina modernă, avînd o largă și reprezentativă activitate farmacologică.

În prezent se fac cercetări complexe inițiate de OMS pentru studiul remediilor medicinei tradiționale din numeroase țări în vederea descoperirii de noi substanțe farmacologic active. În acest scop un loc important este rezervat cercetărilor de fitochimie, deoarece principiile active, pe lîngă faptul că oferă posibilitatea de a obține medicamente mai accesibile biochimismului uman decît cele de sinteză, unele din substanțele naturale pot fi folosite ca materie primă pentru semisinteza unor medicamente majore (hormoni, vitamine etc.) sau pot servi ca modele pentru sinteza de noi substanțe medicamentoase.

Prin elaborarea unui tratat de farmacognozie și fitochimie se urmărește acoperirea unui gol din literatura românească de specialitate oferind celor interesați pe lîngă cele mai recente date din literatura de specialitate consultată și experiența autorilor de peste patru decenii în studiul și valorificarea substantelor naturale.

Lucrarea cuprinde două părți: generală și specială.

Partea generală se ocupă de obținerea produselor vegetale, conservarea și degradarea lor. În continuare este prezentată pe larg natura chimică și biosinteza principiilor active în plante. Se acordă un spațiu corespunzător metodologiei de cercetare a noi produse vegetale din plantele selecționate prin studii de chemotaxonomie sau folosite în medicina populară. Analiza și controlul calității materiei prime vegetale se face după normele stabilite prin studiile efectuate.

Partea a doua a tratatului cuprinde prezentarea produselor vegetale și animale oficinale sau neoficinale folosite

ISBN 973-39-0240-3

ISBN 973-39-0241-1

ca materie primă pentru obținerea de produse și forme farmaceutice.

În prezentarea produselor vegetale s-a adoptat criteriul de clasificare după originea biosintetică a principiilor active. În cadrul acestei clasificări care corespunde cerințelor farmacognoziei moderne, principiile active sînt grupate după natura chimică, corelată pe cît a fost posibil cu acțiunea lor farmacodinamică.

Studiul fiecărui grup de produse vegetale începe cu generalități asupra principiilor active, care cuprind: definiția, răspîndirea acestora urmată de biosinteza, structura chimică, proprietățile fizico-chimice, proprietăți spectrale, reacțiile de identificare, dozarea, prepararea, acțiunea și utilizările în terapeutică.

Fiecare capitol de generalități este urmat de studiul produselor vegetale respective, prezentate sub formă de monografii cuprinzînd specia producătoare, poziția taxonomică, răspîndirea geografică, descrierea sumară a plantei, obținerea produsului vegetal, caracterele macro- și microscopice, compoziția chimică, identificarea și dozarea principiilor active, metode de extragere, acțiunea farmacologică și utilizările terapeutice ale produselor ca atare și preparatelor farmaceutice elaborate (în farmacie, în industrie sau sub formă de ceaiuri medicinale).

În afara menționării produselor și direcțiilor de cercetare științifică în acest domeniu, pe plan mondial, în studiul produselor vegetale și animale din această lucrare sînt cuprinse și datele referitoare la cercetarea și modul de valorificare a plantelor medicinale și aromatice din țara noastră, pentru cunoașterea realizărilor, stadiului actual al cercetărilor și perspectivelor.

Considerăm că această lucrare prin caracterul său complex reprezintă un material informativ atît pentru studenții farmaciști, pentru farmaciști și medici, cît și pentru specialiștii din laboratoarele de controlul medicamentului, din industria de extracție și din întreprinderile de prelucrare plantelor medicinale, precum și a tuturor celor interesați de progresele înregistrate în domeniul medicamentelor naturale.

AUTORII

CUPRINS

Introducere	11
I. FARMACOGNOZIA GENERALĂ	
1. Obținerea produselor vegetale din plante medicinale și aromatice	19
1.1. Plante medicinale și aromatice din flora spontană a țării noastre	20
1.2. Plante medicinale și aromatice de cultură	23
1.2.1. Implicațiile tratamentului plantelor de cultură cu pesticide pentru organismul uman	25
1.3. Culturi de țesuturi și celule vegetale, utilizarea lor în producția de medicamente	27
1.3.1. Strategii de ameliorare a producției de metaboliți secundari	31
1.4. Prelucrarea plantelor medicinale pentru obținerea de produse vegetale (recoltarea, sortarea, uscarea, stabilizarea, condiționarea, ambalarea și marcarea, nomenclatura utilizată)	32
1.5. Depozitarea și conservarea	39
1.6. Poluarea microbiană și fungică	42
1.7. Producția și controlul produselor vegetale	48
2. Biosinteza principiilor active în plante	51
2.1. Biosinteza unor glucide rezultate din procesul fotosintezei	56
2.1.1. Biosinteza ozelor simple	56
2.1.2. Biosinteza ozidelor	62
2.1.3. Biosinteza amidonului	65
2.1.4. Biosinteza inulinei	67
2.1.5. Biosinteza celulozei	68
2.1.6. Biosinteza poliuronidelor	69
2.2. Biosinteza heterozidelor	73
2.3. Biosinteza acidului ascorbic	74
2.4. Biosinteza ciclitolilor	74
2.5. Biosinteza unor acizi organici rezultați din ciclul fotosintezei	78
2.5.1. Acizi organici cu molecula mică	78
2.6. Biosinteza compușilor fenolici	80
2.6.1. Compuși fenolici cu nucleu benzenice (calea acidului sikimic)	81
2.6.2. Compuși fenolici cu structură fenil-propanică (calea acidului sikimic)	85
2.6.2.1. Biosinteza compușilor cu structură cumarinică	92
2.6.2.2. Biosinteza compușilor cu structură lignanică	99
2.7. Biosinteza compușilor cu o structură flavonoidică	103
2.8. Biosinteza derivaților de condensare a unităților acetat	118
2.9. Biosinteza gliceridelor	128
2.10. Biosinteza fosfolipidelor	128
2.11. Biosinteza prostaglandinelor	128
2.12. Biosinteza polienelor și parafinelor	121

2.13. Biosinteza compușilor aromatici din unități de acetat	132
2.13.1. Biosinteza compușilor aromatici monociclici	133
2.13.2. Biosinteza compușilor aromatici biciclici	135
2.13.3. Biosinteza compușilor aromatici triciclici (antrachinone, xantone)	136
2.14. Biosinteza izoprenoidelor	139
2.14.1. Biosinteza monoterpenelor aciclice	144
2.14.2. Biosinteza monoterpenelor ciclice	147
2.14.3. Biosinteza sesquiterpenelor	150
2.14.4. Biosinteza diterpenelor	155
2.14.5. Biosinteza triterpenelor și sterolilor	156
2.14.6. Biosinteza carotenoidelor	166
2.14.7. Biosinteza unor poliizoprenoide	169
2.15. Biosinteza alcaloizilor	173
2.15.1. Concepția nouă privind biosinteza alcaloizilor	179
2.15.2. Biosinteza alcaloizilor neheterociclici	189
2.15.3. Clasificarea alcaloizilor după poziția lor biogenetică	191
3. Elemente de chemotaxonomie	193
3.1. Rase chimice	200
3.2. Transformări metabolice în conținutul plantelor medicinale	204
4. Clasificarea produselor vegetale	214
5. Metodologia de cercetare farmacognostică și fitochimică a produselor vegetale	216
5.1. Identificarea și caracterizarea produselor vegetale	217
5.1.1. Examenul macroscopic	217
5.1.2. Examenul microscopic	219
5.1.3. Examenul microchimic	224
5.1.4. Analiza chimică calitativă a produselor vegetale	226
5.1.5. Analiza cromatografică	237
5.2. Determinarea purității	241
5.3. Determinarea calității produselor vegetale	242
5.3.1. Determinări preliminare	242
5.3.2. Determinarea cantitativă a principiilor active	244
5.3.3. Reactivi	245
6. Fazele principale pentru obținerea și introducerea în terapia a unui medicament de origine vegetală	249
II. FARMACOGNOZIA SPECIALĂ	
1. Glucide	253
1.1. Oze și derivați	260
1.1.1. Manna	262
1.1.2. Mel depuratum	263
1.1.3. Graminis rhizoma	265
1.1.4. Amylum	267
1.1.5. Dextran	272
1.1.6. Gossypium depuratum	274
1.1.7. Celuloza și derivați	275
1.2. Poliuronide	276
1.2.1. Pectina	286
1.2.2. Acaciae gummi	286
1.2.3. Tragacanthae gummi	289
1.2.4. Agar-agar	291
1.2.5. Carrageen	293
1.2.6. Laminariae stipes	295
1.2.7. Fucus vesiculosus	298
1.2.8. Lini semen	300
1.2.9. Althaeae radix	303

1.2.10. Althaeae folium	305
1.2.11. Malvae folium	306
1.2.12. Malvae flos	306
1.2.13. Tiliae flos	307
1.2.14. Cetrariae lichen	309
1.2.15. Salep tuber	311
1.2.16. Farfarae folium	312
1.2.17. Plantaginis folium	313
1.2.18. Verbasci flos	315
2. Heterozide (glicozide)	318
2.1. Heterozide cu nucleu aromatic	329
2.1.1. Glicozide ale hidrochinonei	333
2.1.1.1. Vitis idaeae folium	335
2.1.1.2. Uvae ursi folium	339
2.1.1.3. Myrtilli folium	340
2.1.2. Glicozide ale unor derivați de acid salicilic	341
2.1.2.1. Betulae cortex	342
2.1.2.2. Gaultheriae folium	342
2.1.2.3. Populi gemma	342
2.1.2.4. Ulmariae herba	344
2.1.2.5. Viburni cortex	344
2.1.2.6. Vanillae fructus	344
3. Derivați ai acizilor polifenolcarboxilici	346
3.1. Cynarae folium	348
3.2. Lithospermum species	351
4. Camarine și derivați	353
4.1. Asperulae herba	371
4.2. Fraxini folium	372
4.3. Meliloti herba	373
4.4. Ammi majoris fructus	376
4.5. Angelicae radix	377
4.6. Imperatoriae rhizoma	379
4.7. Levistici radix	382
4.8. Pastinacae radix, folium	382
4.9. Piranocumarine	382
4.10. Furanocromone	383
4.10.1. Visnagae fructus	384
5. Compuși lignanici	390
5.1. Podophylli rhizoma	397
5.2. Bardanae radix	404
6. Flavonoide	406
6.1. Flavone și derivați	406
6.1.1. Sophorae flos	444
6.1.2. Betulae folium	447
6.1.3. Cerasi stipites	450
6.1.4. Citrus bioflavonoide	451
6.1.5. Crataegi folium, flos, fructus	452
6.1.6. Fagopyri herba	458
6.1.7. Ginkgo biloba folium	459
6.1.8. Helichrysi flos	463
6.1.9. Maydis stigmata	465
6.1.10. Polygoni avicularis herba	466
6.1.11. Polygoni hydropiperis herba	467
6.1.12. Sambuci flos	468

6.1.13. Cardui mariani fructus	470
6.1.14. Insecticide de natură izoflavonoidică (Derridis radix, Lochocarpus species, Tephrosia species)	473
6.2. Antociani	474
6.2.1. Cyani flos	485
6.2.2. Hibisci sabdariffae flos	486
6.2.3. Malvae arboreae flos	487
6.2.4. Myrtilli fructus	488
6.2.5. Ribes nigri fructus	490
6.2.6. Rosae petalum	490
7. Taninuri.	491
7.1. Agrimoniae herba	507
7.2. Alchemillae herba	507
7.3. Anserinae herba	508
7.4. Bistortae rhizoma	509
7.5. Cotini coggygriae folium	509
7.6. Gallae, gallae sinensis	511
7.7. Gei rhizoma	514
7.8. Hamamelidis folium	516
7.9. Lamii albi flos, folium, herba	517
7.10. Quercus cortex	518
7.11. Ratanhiae radix	520
7.12. Salicis cortex	521
7.13. Salicariae herba	523
7.14. Tormentillae rhizoma	524
7.15. Alte produse cu taninuri	525
8. Antraderivați (Antracenoziide)	526
8.1. Rhei rhizoma	536
8.2. Frangulae cortex	542
8.3. Rhamni catharticae fructus	545
8.4. Rhamni purshiani cortex	546
8.5. Aloe	547
8.6. Sennae folium, fructus	550
8.7. Rumicis radix	552
8.8. Hyperici herba	552
8.9. Chrysarobinum	554
8.10. Coccionella	555
8.11. Rubia tinctorium	555
9. Heterozide cardiotonice	557
9.1. Digitalis purpureae folium	580
9.2. Digitalis lanatae folium	591
9.3. Digitalis ambiguae folium	600
9.4. Strophanthi semen	601
9.5. Convallariae herba	607
9.6. Adonidis herba	610
9.7. Erysimi herba	614
9.8. Periplocae cortex	615
9.9. Nerii folium	616
9.10. Uzarae radix	617
9.11. Evonymi cortex	618
9.12. Thevetiae folium	619
9.13. Scillae bulbus	620
9.14. Hellebori rhizoma	625
9.15. Alte substanțe cu acțiune cardiotonică	627
9.15.1. Artemisia judaica, Coleus forskohlii	627
9.15.2. Peptide și hormoni cardiotonici	628
10. Saponozide	630

10.1. Produse cu saponine triterpenice	651
10.1.1. Primulae rhizoma cum radicibus	651
10.1.2. Saponariae rubrae radix	654
10.1.3. Saponariae albae radix	655
10.1.4. Liquiritiae radix	657
10.1.5. Senegae radix	663
10.1.6. Hippocastani semen	665
10.1.7. Equiseti herba	669
10.1.8. Quillaje cortex	670
10.1.9. Herniariae herba	671
10.1.10. Hederae folium	672
10.1.11. Gleditschiae australis fructus	674
10.1.12. Eryngii plani herba	674
10.1.13. Ononidis radix	676
10.1.14. Ginseng radix	677
10.1.15. Violae tricoloris herba	680
10.1.16. Calendulae flos	681
10.1.17. Centellae herba	682
11. Steroli vegetali ea materie primă pentru semisinteza hormonilor steroizi	686
11.1. Diosgenol	686
11.2. Hecogenol	687
11.3. Solanum species	688
11.4. Ergosterol, stigmasterol	690
11.5. Semisinteza hormonilor steroizi	691
12. Lipide.	697
12.1. Oleum Cacao	713
12.2. Oleum Olivarum	714
12.3. Oleum Helianthi	716
12.4. Oleum Sesami	719
12.5. Oleum Lini	720
12.6. Oleum Amygdali	720
12.7. Oleum Sojae	721
12.8. Oleum Hydnocapi	722
12.9. Oleum Ricini	723
12.10. Oleum Crotonis	724
12.11. Cera Copernicae	725
12.12. Adeps Lanae anhydricus	725
12.13. Oleum Jecoris Aselli	729
12.14. Cera flava	731
12.15. Cera alba	732
12.16. Cetaceum	732
Index alfabetic	735

INTRODUCERE

Farmacognozia este o știință farmaceutică aplicată, care are ca obiect studiul complex al produselor medicinale de origine vegetală și animală folosite în farmacie și industria farmaceutică pentru obținerea de preparate galenice sau de medicamente.

Denumirea de farmacognozie a fost folosită pentru prima dată de către Seydler (1815) în lucrarea sa „Analecta Pharmacognosticae” ca știință a cunoașterii și recunoașterii produselor medicinale de origine minerală, vegetală și animală. În decursul timpului farmacognozia, importantă ramură a farmacologiei, și-a restrins și aprofundat domeniul de cunoștințe la produsele biologice folosite în terapeutică.

Dacă în trecut farmacognozia a avut un caracter pur descriptiv, astăzi, ca urmare a dezvoltării științelor farmaceutice și mai ales a descoperirilor din domeniul fitochimiei, ea a căpătat un caracter profund analitic și preparativ. Tot așa de importante sunt pentru studiul farmacognoziei caracterele biochimice ale plantelor, atât din punct de vedere chemotaxonomic, cât și pentru înțelegerea căilor de biosinteză și de degradare a principiilor active, în legătură cu cultura, recoltarea și prelucrarea plantelor medicinale.

Cunoașterea produselor de care se preocupă farmacognozia înseamnă stabilirea acelor caractere botanice, sau chimice, care să permită cel puțin, identificarea produsului considerat.

De obicei, pentru fiecare produs vegetal care circulă în rețeaua farmaceutică, sau este utilizat ca materie primă în industria de medicamente, se întocmesc norme de calitate cu ajutorul cărora se stabilesc identitatea, puritatea și calitatea produsului.

O sursă importantă pentru îmbogățirea arsenalului terapeutic cu noi produse medicamentoase, o constituie medicina populară. Aceasta folosește și remedii de cele mai multe ori învăluite în misticism, dar care pot furniza și date materiale, rezultate din experiența milenară a poporului.

Înlăturarea vălului mistic și eliminarea tuturor elementelor care nu au nici un fel de însemnătate practică, spre a dezvălui numai acele caractere care justifică acțiunea terapeutică a unui remediu popular, intră de asemenea în obiectul farmacognoziei.

Aceasta înseamnă întreprinderea unor studii care să fundamenteze în mod științific utilizarea unui astfel de remediu, ceea ce în ultimă instanță, îl transformă dintr-un remediu popular într-un medicament de care să se slujească medicina cultă.

Așa cum se va arăta în continuare, în conținutul farmacognoziei moderne, o pondere tot mai mare o ocupă fitochimia.

Principiile active, substanțele chimice elaborate de plantă, reprezintă caracterele esențiale ale produselor, pentru că ele sunt factorii care dau calitatea terapeutică a unui produs.

Uneori și alte substanțe chimice conținute în produsele vegetale, dacă sunt specifice, sunt folosite ca elemente de diagnostic. Cum calitatea produsului este condiționată de concentrația în principii active, acumularea acestora depinde în primul rând de biochimismul plantei.

De aceea, pentru farmacognozia modernă, studiile de biochimie vegetală privind gradul de biosinteză al principiilor active, în ontogenia speciei producătoare, au devenit un element indispensabil.

Pe baza cunoștințelor însușite există posibilitatea alegerii pe de o parte a momentului optim de recoltare a produselor vegetale, dar mai ales se poate interveni direct în viața plantei dirijându-i de așa manieră condițiile de dezvoltare și deci metabolismul, încât să sintetizeze un conținut mai mare de principii active.

Studii speciale sînt organizate în acest scop, utilizînd instalații complexe denumite „fitotron” sau „casă de vegetație”, în care se pot varia în limite foarte largi condițiile de cultivare ale plantelor.

În sfîrșit, foarte importante sînt studiile referitoare la filogenia plantei producătoare, fapt pentru care au luat un mare avînt cercetările de chemotaxonomie. Date furnizate de aceste cercetări dau posibilitatea de a depista noi plante cu acțiune terapeutică, după caracterele chimice ale liniei filogenetice din care fac parte.

Dacă în trecut această știință avea un caracter descriptiv, astăzi pe baza dezvoltării botanicii, fizicii, chimiei, biochimiei, biologiei etc., și-a extins cunoștințele și metodele de investigație în scopul obținerii și identificării principiilor active din produsele vegetale, în vederea stabilirii calităților terapeutice ale acestora.

Deoarece produsele de care se ocupă farmacognozia constituie materia primă atît pentru transformarea lor în diverse forme farmaceutice cît și pentru extracția de substanțe pure, înseamnă că farmacognozia este aceea care furnizează material tehnicii farmaceutice și chimiei farmaceutice.

Unul din obiectivele majore urmărite după izolarea principiilor active din produsele vegetale, este de a obține substanțele naturale prin sinteză, sau semisinteză. Astăzi, în chimia farmaceutică, structurile substanțelor naturale ca și căile de biosinteză ale acestora reprezintă deseori modele pentru conceperea de noi sinteze de substanțe farmacologic active, cît și molecule suport pentru semisinteza unor compuși cu activitate farmacologică superioară.

Cum printre produsele vegetale sînt unele deosebit de active, sau chiar dotate cu un înalt grad de toxicitate, farmacognozia are nevoie și de noțiuni de toxicologie.

În sfîrșit, deoarece toate aceste produse vor deveni, în ultimă instanță, sub o formă sau alta medicamente, înseamnă că ele trebuie considerate și din punct de vedere al acțiunii lor farmacodinamice de care se ocupă farmacodinamia. În mod particular, medicația cu ajutorul preparatelor medicamentoase de origine vegetală se numește fitoterapie.

Termenul de fitoterapie a fost creat, se pare, în jurul anului 1865 de dr. Auguste Soins, practician botanist.

Uneori în publicații întîlnim termenul de fitofarmacie cu tendința de înlocuire a celui de fitoterapie. În realitate însă, cei doi termeni au de fapt înțelesuri total diferite. Dacă fitoterapia înseamnă terapia prin intermediul plantelor medicinale, fitofarmacia se ocupă de terapeutică plantelor bolnave, respectiv tehnici fitosanitare (Guillot B.R., 1975).

După unii autori, produsele fitoterapeutice sînt acelea, ale căror substanțe active încă nu sînt elucidate, în timp ce produsele fitofarmaceutice sînt cele al căror principiu activ (sau principii active) a fost izolat și definit.

După alții, toate formele farmaceutice conținînd în compoziția lor de exemplu un extract vegetal, trebuie privite ca medicamente fitofarmaceutice, deoarece se știe că acțiunea farmacologică este dată de principiul activ sau principiile active din acest extract (fitocomplex). În categoria produselor fitoterapeutice, mulți autori includ și preparatele homeopatice, precum și cele antroposofice, deoarece acțiunea lor terapeutică este justificată de prezența unei substanțe active.

Din punct de vedere fitoterapeutic plantele medicinale sînt grupate în așa-numite „remedii mite” și „remedii forte”. Diferențele esențiale dintre aceste două grupe sînt evidente, din compararea modului și intensității de acțiune, toxicității și domeniilor lor de indicație, așa cum sînt ele redată în tabelul 1.

TABELUL 1

Caracteristicile, esențiale, în funcție de care remediile fitoterapeutice sînt considerate a fi „mite” sau „forte”

Caracteristici	FITOTERAPICE	
	Mite	Forte
1. Acțiune	— simptomatică	— cauzală
2. Domenii de indicație	— afecțiuni minore, pînă la medii, — cronice, — adjuvanți în terapia afecțiunilor majore, — fitoprofilaxie	— afecțiuni majore pînă la medii, — acute și cronice,
3. Intensitatea acțiunii	— lipsite de acțiune la o singură administrare, — acțiune blîndă, — acțiunea se instalează în timp	— acțiune imediată, evidentă, — acțiune deseori brutală,
4. Mod de administrare	— sub formă de cură, — tratament de întreținere	— tratament de atac, dar și de întreținere
5. Natura chimică a agenților farmacodinamici activi	— fitocomplex	— substanță (sau substanțe) bine definită
6. Toxicitate	— lipsite practic de toxicitate	— cu un anumit grad de toxicitate pînă la toxice,
7. Caracteristici de dozaj	— limite de dozaj largi	— prescripții de dozaj strict
8. Forme de administrare	— mai incomode, adecvate administrării în cadru casnic	— comode, rapide, datorită gradului de prelucrare
9. Observații	— se pretează tratamentului ambulator	— se aplică în cadrul serviciilor medicale organizate sau ambulator, sub control medical permanent

Desigur tabelul încearcă să simplifice situația pe cât posibil, dar excepții apar frecvent, la ambele categorii de remedii.

Astfel, dacă majoritatea produselor vegetale din categoria „milde” tratează simptomatologia (carminative, emoliente), totuși există destule care combat cauza bolii (antisepticele, astringentele și în bună parte imunomodulatoarele). Invers, morfina, ca exponent al categoriei „remedii forte”, nu determină analgezie prin excluderea cauzei ci prin întreruperea fluxului informației dureroase, datorită fixării sale pe receptori specifici de la nivelul trunchiului cerebral și eliberarea la nivel medular a neuromodulatorului serotonină, aceasta determinând central analgezia.

Date fiind posibilitățile și totodată limitele de utilizare oferite de planetele medicinale, putem deduce că prima categorie de produse se pretează folosirii de către populație, pe scară largă, în timp ce cele din a doua categorie nu pot fi utilizate decât pe bază de prescripție medicală.

Experiența milenară a practicii populare și în domeniul remediilor medicamentoase, a făcut ca nenumărate produse și substanțe utilizate de-a lungul timpurilor, să fie eliminate din terapeutică și date uitării.

Alte produse, însă, s-au dovedit a fi deosebit de active, și și-au păstrat aceeași prețuire fiind utilizate până în zilele noastre.

Odată cu evoluția științelor și cu conturarea chimiei, farmaciei și medicinei ca discipline științifice, de sine stătătoare, s-a precizat și conținutul farmacognoziei. Cu această ocazie, s-a stabilit că utilizarea în terapeutică a produselor de origine vegetală este urmarea firească a conținutului lor în principii active, ce le imprimă activitatea.

Astfel s-a pus problema stabilirii precise a substanței chimice care constituie principiul activ și care determină activitatea terapeutică majoră a produsului considerat. În felul acesta s-a ajuns în cele din urmă la extragerea principiilor active, din produsele vegetale și caracterizarea lor ca substanțe chimice cu constante bine determinate, după care s-a trecut la stabilirea structurii și sinteza lor.

În felul acesta s-a ajuns ca multe medicamente, care altădată erau extrase din plante, sau folosite sub forma produselor vegetale, astăzi să fie obținute numai pe cale de sinteză (camferul, vanilina, cloramfenicolul etc.).

Cu această ocazie s-a observat însă că, în unele cazuri, produsul de extracție sau de sinteză nu are aceeași activitate terapeutică pe care o prezintă o cantitate de produs vegetal corespunzătoare unui conținut echivalent în principii active. De aceea este necesar să ținem seama întotdeauna de eventualele sinergisme și antagonisme în care principiile active se găsesc în complexitatea conținutului celular.

În altă ordine de idei, în legătură cu originea medicamentelor, întrebuintate pentru apărarea sănătății, din datele existente rezultă că în țările dezvoltate medicamentele de sinteză sunt folosite în proporție de 60—80%, în timp ce în multe din țările slab dezvoltate sunt utilizate 80—90% remedii ale medicinei tradiționale. Având în vedere tendințele actuale se apreciază că în viitor raportul dintre medicamentul de sinteză și medicamentul natural va fi în favoarea celui natural. Din investigațiile statistice făcute de institute de profil peste 50% din oamenii consultați preferă în caz de îmbolnăviri „medicamentul vegetal”.

Creșterea interesului pentru medicamentul natural se explică și prin faptul că medicamentele de sinteză prezintă mai multe efecte adverse ca cele naturale.

Deși unele medicamente naturale prezintă efecte secundare, majoritatea sînt lipsite de aceste efecte.

Se știe că medicamentele naturale sînt mai accesibile biochimismului uman, deoarece ele se adresează, în general, întregului organism, stimulînd factorii implicați în restabilirea echilibrului fiziologic — autoapărarea.

În ultimele 4—5 decenii, datorită progresului biochimiei și a dezvoltării mijloacelor de investigație în medicină, ca și în celelalte științe, a luat un mare avînt în terapeutică, utilizarea vitaminelor și hormonilor.

Cum hormonii sînt substanțe care se extrag din materie primă de origine animală, în care se găsesc în cantități foarte mici și cum materia primă este pretențioasă și se prelucurează în condiții dificile, s-a pus problema obținerii lor, în cantități suficiente, pe altă cale decît cea de extracție. Deoarece cea mai mare parte a hormonilor au o structură foarte complexă și nu pot fi obținuți nici pe cale de sinteză, s-au găsit în cele din urmă substanțe naturale, de origine vegetală, care pot servi ca materie primă pentru semisinteza unor hormoni, antibiotice, vitamine etc., substanțe de importanță majoră pentru terapeutică.

Pentru studiul complex al produselor vegetale, tratatul cuprinde, în partea generală, o metodologie de cercetare farmacognostică și fitochimică, care folosește o suită de metode de analiză simple și rapide. În cercetarea fitochimică a unui produs vegetal nou, se acordă o atenție deosebită poziției taxonomice a speciei de la care provine, deoarece plantele din aceeași familie sau același gen, adeseori, se caracterizează printr-un biochimism asemănător.

Pentru asigurarea unei materii prime vegetale care să corespundă cerințelor de calitate necesare folosirii în scop terapeutic, se apelează la metodele cantitative ale metodologiei prin care se stabilește puritatea și calitatea acesteia.

Această metodologie de cercetare oferă cunoștințele necesare pentru valorificarea de noi resurse vegetale indigene în vederea obținerii de medicamente naturale de origine vegetală.

1. OBȚINEREA PRODUSELOR VEGETALE DIN PLANTE MEDICINALE ȘI AROMATICE

Înainte de a discuta problematica ridicată de obținerea produselor vegetale, este, poate, indicat, să precizăm o serie de termeni, cu care ne vom întâlni frecvent pe parcurs.

Pentru ca o plantă medicinală să devină *produs vegetal* sau materie primă vegetală, este necesar să treacă printr-o serie întreagă de faze de prelucrare și care, (în afară de cultivare pentru plantele de cultură) prevăd: recoltarea, sortarea, uscarea, condiționarea, ambalarea și depozitarea.

Produsul vegetal brut, denumit și drog reprezintă organul sau partea de plantă recoltată și uscată — mai rar în stare proaspătă — și care se utilizează în scopul preparării unui medicament fie la nivelul recepturii, fie industrial.

Termenul drog se presupune că ar proveni de la cuvântul olandez „droag”, care înseamnă a usca. Droguri, în accepțiunea veche a denumirii, erau toate produsele naturale, brute sau prelucrate, de proveniență mai ales vegetală, dar și animală și minerală. Se încadrau aici și uleiul de pește, moscul, uleiurile volatile, dar chiar și elemente cum ar fi mercurul sau substanțe ca derivații de arsenic.

Astăzi se înțeleg sub această denumire aproape exclusiv produsele vegetale, cele minerale aparținând altor categorii.

Ce se înțelege astăzi sub termenul de plantă medicinală sau aromatică?

Sub denumirea de *plantă medicinală* înțelegem o specie vegetală, al cărei organ subteran sau parte aeriană (în multe cazuri, numai o anumită parte a acesteia) se utilizează, datorită conținutului său în anumite principii active, în tratamentul unor afecțiuni umane sau animale.

Plantele aromatice conțin, pe lângă alte substanțe, un ulei volatil (care deseori este componenta bioactivă), cu miros aromat; înainte vreme erau definite ca plante aromatice condimentele, dar în realitate, gama plantelor aromatice este mult mai largă, astfel încât trebuie să considerăm ca făcând parte din această categorie toate plantele ce conțin ulei volatil și care se folosesc fie în alimentație, fie în terapeutică, dar și în cosmetică și parfumerie.

Atât plantele medicinale cât și plantele aromatice fac parte din așa-numita categorie a *plantelor utilitare* înțelegând prin aceasta plantele pe care omul le folosește într-un scop anume. Dar plantele utilitare folosite

de om pot proveni din flora spontană sau pot fi plante de cultură; *spontane* sînt plantele care au capacitatea de a se dezvolta în mod natural, fără a fi necesară intervenția omului, de a supraviețui și a se multiplica în biotipul dat în timp ce *plantele de cultură* se dezvoltă și se înmulțesc sub controlul și cu ajutorul omului. Caracteristic acestor plante de cultură le este faptul, că deseori își pierd, prin cultivare, o serie de caracteristici moștenite, cîștigînd, în schimb altele, importante și slujind scopului urmărit de cultivator.

Din punct de vedere taxonomic orice plantă, fie ea spontană sau de cultură, aparține unei *specii* care face parte dintr-un *gen*, care la rîndul său ține de o anumită *familie*.

În cadrul aceleiași *specii* pot exista mai multe *subspecii*, diferențierea putîndu-se face pe baza fie a unor criterii morfologice, fie citologice, chimice sau chiar genetice.

Pe de altă parte, specia poate fi formată din mai multe *varietăți* și *subvarietăți*, între care se diferențiază așa-numita *convariatate* și care reprezintă varietatea principală.

La rîndul său, o varietate poate avea mai multe *forme*, subîmpărțirea făcîndu-se, în acest caz, în special pe criterii fiziologice.

Linia reprezintă totalitatea descendenților unei plante, cînd vorbim de o *linie pură* și respectiv, totalitatea descendenților obținuți din prima generație filială (F_1) pentru hibrizi, cînd vorbim de o *populație*. Dacă linia este specifică numai plantelor de cultură, *clona*, realizată tot din cultură, ia naștere prin înmulțirea vegetativă, plecînd de la o anume plantă.

Soiul, altfel numit și *cultivar*, este specific, așa după cum reiese și din denumire, numai plantelor de cultură, reprezentînd, de fapt, o varietate de cultură. Soiul poate fi totodată clonă sau linie și deseori corespunde unei anumite forme fiziologice.

Biotipul reprezintă individul în cadrul unei grupe taxonomice în timp ce termenul de *rasă*, are un înțeles încă insuficient precizat, dar care, în mod frecvent, este legat de proveniența geografică a unei plante.

Frecvent ne vom întîlni în fitochimie cu *rasele chimice* (chemodem) care scot în evidență chimismul diferit al indivizilor aparținînd unei aceleiași specii.

Există însă și rase topologice, ecologice și citologice (topo-, eco-, citodem) (Tétenyi—1975, Hegnauer—1975, Hänsel—1980).

Pentru cultura plantelor medicinale și aromatice mai ales, rasele chimice sînt de o importanță deosebită (vezi capitolul chemotaxonomie).

Prin selecționarea, după obiectivele urmărite de cultivator, a unor variante chimice dintr-o multitudine de populații, se pot obține așa-numitele *chemovarietăți* (chemovar), care de asemeni se întîlnesc numai la plantele de cultură.

1.1. Plante medicinale și aromatice din flora spontană a țării noastre

Avînd în vedere așezarea geografică a României, plasarea sa între paralelele 44—48, precum și relieful variat, țara noastră beneficiază de condiții pedoclimatice deosebit de favorabile dezvoltării unei bogate flore

spontane. Dintre cele peste 3400 specii de plante ce cresc în patria noastră, peste 700 sînt socotite plante medicinale sau aromatice.

În scopul identificării și evaluării resurselor naturale de materii prime din flora spontană, în urmă cu aproximativ 30 ani, ICSMCF a inițiat un vast program de cartare al plantelor medicinale existente în țară, studiu la care și-au adus contribuția botaniști și farmacognoști cadre didactice ale facultăților de farmacie precum și ai facultății bucureștene de biologie.

În urma acestor cercetări, s-a ajuns la concluzia că țara noastră dispune de un remarcabil fond natural de materie primă vegetală stabilindu-se totodată acele specii, care datorită unei exploatare iraționale și-au restrîns aria de răspîndire. Pentru acestea, cît și pentru speciile rare din flora noastră s-au introdus o serie de reglementări care limitează și legiferează recoltarea.

Pentru a ilustra posibilitățile pe care flora țării noastre le oferă ca sursă de materie primă pentru industria de medicamente, vom exemplifica cu cîteva date, specificînd că acestea au fost extrase din studiul de cartare menționat anterior.

În afara identificării și evaluării cantitative a diverselor specii medicinale, studiul de cartare a urmărit și depistarea bazinelor cu materialul vegetal cel mai valoros în ceea ce privește conținutul în principii active.

Se știe, că plantele din flora spontană pot prezenta variații importante în conținutul lor în principii active, ceea ce conduce, în final, la obținerea unor materii prime neomogene.

Astfel, conținutul în atropină al produsului *Belladonnae folium* poate varia între 0,3—0,9%, cel de glicozide cardiotonice în *Digitalis folium* între 5,5—21 unități cardiotonice, în timp ce uleiul volatil de mentă obținut prin antrenare cu vapori de apă, poate conține între 2—11% ester de mentol.

Cercetările de cartare au contribuit și în acest caz la depistarea zonelor din țară în care o anumită specie sintetizează concentrații crescute de substanțe active. De exemplu, rădăcinile de *Atropa belladonna* provenite din munții Semenicului conțin pînă la 0,80% alcaloizi, iar florile de *Achillea millefolium* din Florești-Buzău, furnizează 0,72—0,80% ulei volatil bogat în azulene. Tot în favoarea utilizării plantelor din flora spontană pledează faptul că acestea în măsura în care nu au fost recoltate de pe marginea unor culturi de plante utilitare, sînt lipsite de pesticide sau metaboliți ai acestora.

Toate aceste date, demonstrează calitatea plantelor medicinale din unele regiuni ale țării noastre, posibilitatea utilizării lor ca materie primă pentru obținerea unor medicamente.

Totodată, este frecventă situația cînd plante aparținînd aceleiași specii nu ajung, în același timp, la maturare astfel încît, există riscul recoltării unui material care din punct de vedere biologic să nu fi ajuns în stadiul de vegetație care ne interesează văzut prin prisma conținutului maxim în principii active și deci al acțiunii farmacodinamice.

De asemeni, se știe astăzi că pentru multe specii, de o importanță deosebită în ceea ce privește conținutul în principii active, sînt clima, solul, alți factori multipli de mediu, precum și fixațiile genetice. În plus,

unele plante au devenit extrem de rare în flora spontană, fie datorită unei recoltări iraționale, fie prin schimbarea microclimatului din zonele în care creșteau. Astfel de specii nu se recoltează din flora spontană, fiind, multe dintre ele, ocrotite de lege.

Desigur, s-ar putea ridica întrebarea oportunității recoltării materialului vegetal din flora spontană, având în vedere dezavantajele pe care le prezintă aceasta și care s-ar putea rezuma astfel:

- nu întotdeauna plantele cresc în bazine bine delimitate cu o densitate mare pe unitatea de suprafață, ceea ce face ca randamentul la o recoltare să fie mic;

- deseori, terenurile unde cresc astfel de plante sînt greu accesibile, iar recoltarea, în aproape toate cazurile, este manuală;

- căile de acces, distanțele pînă la bazele de uscare, transportul, reprezintă alți factori care se oglindesc în prețul de cost al produsului.

Pe de altă parte cantitățile de produs vegetal pe care flora spontană le poate asigura sînt uneori mici, insuficiente și nesigure, recolta depinzînd de condițiile de climă.

Acestea sînt aspecte care pledează pentru obținerea plantelor medicinale ca materie primă, din cultură, dar există o serie de rațiuni ce impun valorificarea și a resurselor naturale. Dintre acestea, mai importante ar fi:

- numărul speciilor vegetale cerute ca plante medicinale, cca 130, depășește atît numărul celor cultivate (peste 60) cît și însăși posibilitățile de cultură;

- există pentru multe dintre ele, bazine naturale cu rezerve însemnate, cu specii ce nu pot fi asigurate din cultură, datorită unor particularități fiziologice. Măceșul, cu cît crește mai la altitudine, cu atît conținutul în acid ascorbic este mai ridicat; păducelul, la rîndul său, se găsește din abundență, iar nefolosirea sa din flora spontană ar însemna o pierdere importantă;

- pentru multe specii, cultura n-ar fi rentabilă; este cazul spre exemplu, la: *Usnea barbata*, *Evernia prunastri*, *Viscum album*, *Dryopteris filix mas*;

- se impune, pentru unele dintre ele, valorificarea complexă a lor, utilizarea tuturor avantajelor pe care le oferă. Astfel, pentru fixarea unor soluri care altfel se erodează, se apelează la plantarea unor specii medicinale cum ar fi *Hippophaë rhamnoides* sau *Crataegus monogyna*. Pe de altă parte, nefolosirea unor materiale, cum ar fi cetina, ar însemna, din punct de vedere economic o pierdere;

- în plus, există posibilitatea apariției unor cerințe de moment referitor la anume specie, care încă n-a fost introdusă în cultură, în care caz, acoperirea necesarului trebuie să-l preia recoltarea din flora spontană. O astfel de situație a existat la noi, cînd în urma studiilor efectuate, s-a pus problema obținerii vincaminei din *Vincae minoris herba*, materialul vegetal fiind solicitat în cantități uriașe la export. Întreaga cantitate a fost acoperită, ani de zile, din recoltările din bazinele spontane;

- există și specii, care recoltate din flora spontană, se dovedesc extrem de prețioase pentru terapeutică, dar care, odată aduse în cultură își pierd din conținutul în principii active. Este cazul, spre exemplu, al

unui produs foarte apreciat în tratamentul bolilor reumatismale, tuberculi marginali recoltați de la specia *Harpagophytum procumbens*. Dar în cultură, produsul sintetizează cantități infime de harpagozidă, principiul antireumatic.

1.2. Plante medicinale și aromatice de cultură

Datorită faptului, că industria farmaceutică are nevoie de cantități mari de materie primă vegetală, astăzi, se pune tot mai mult problema introducerii în cultură a unor specii vegetale valoroase, pentru care, flora spontană nu poate pune la dispoziție cantități necesare de materie primă. Pe de altă parte, pretențiile de calitate și reproductibilitate a rezultatelor care guvernează terapeutică, impun utilizarea unui material controlat nu doar în ceea ce privește apartenența la specia solicitată, ci și a unui control genetic, cum deja l-am amintit în legătură cu *Achillea millefolium*.

Dacă pe tărîmul chimiei de sinteză s-au obținut succese remarcabile, există, totuși, multe principii active naturale care încă nu pot fi sintetizate (digitalicele, valepotriaii, vincristina sau vinblastina pentru a aminti doar cîțiva) sau, în orice caz, nu în cantități suficiente.

Dar uneori, chiar dacă o substanță naturală la origine, se poate sintetiza (sau biosintetiza) în cantități industriale, este posibil, ca acțiunea farmacodinamică să nu fie de aceeași intensitate, cum este în cazul efedrinei spre exemplu.

Și mai complicată și de nerezolvat pe calea sintezei chimice este situația în care, de acțiunea farmacodinamică este responsabil fitocomplexul.

Dacă astăzi se obține prin sinteză α -bisabololul și azulena, ambele dotate, de altfel, cu o activitate farmacodinamică mai modestă decît componentele naturale, combinarea cea mai sofisticată a celor 2 compuși, oricît de apropiată ar fi ea de realitate, nu ar putea înlocui acțiunea nici măcar a uleiului volatil de mușetel, ca să nu mai vorbim de cea a unei infuzii. În același sens, o tinctură de *Crataegus* nu va putea fi niciodată realizată prin amestecarea, în anumite proporții, a hiperozidei, rutozidei, vitexinei și vitexin-2''-O-ramnozidei deoarece, acțiunea cardiotonică se datorește de fapt, flavancondensatului.

Dar cultura plantelor medicinale oferă și alte avantaje:

- recoltarea se poate face mai ușor, deseori putîndu-se aplica mecanizarea;

- prin cultură se asigură o densitate mare a plantelor pe unitatea de suprafață;

- se evită confundarea cu alte specii ca și impurificarea materialului vegetal;

- se simplifică procesul de prelucrare a materialului recoltat, uscare, sortarea, condiționarea putîndu-se face în cadrul aceleiași unități și evitîndu-se astfel posibilitatea de degradare datorită problemelor de transport către atelierele de prelucrare;

- se pot astfel valorifica terenuri impropriei altor utilizări;

- se pot obține droguri vegetale care din flora spontană nu pot fi recoltate, deoarece speciile producătoare sînt ocrotite de lege.

În cultura plantelor medicinale, cultivatorul urmărește, de regulă, un anumit scop în afara producției propriu-zise, și caută să amplifice anumite proprietăți ale speciei care i se pare a fi avantajoase.

Principalele obiective urmărite în cultura plantelor medicinale se pot rezuma astfel:

- creșterea randamentului biomasei, în directă corelație cu creșterea conținutului în principii active;
- obținerea unor soiuri în care să predomină selectiv un anumit principiu activ (cum ar fi varietatea de cultură la *Valeriana officinalis* și *Centranthus ruber* care sintetizează 70—90% valtrat din totalul valepotriatilor, *Valeriana wallichii*, la care s-au obținut variante cu până la 2% didrovaltrat, sau cele de *Valeriana tiliaefolia* și *Valeriana alliariaefolia* în care predomină valtrathidrinele (Hölzl—1975),
- siguranța obținerii unui randament constant;
- dezvoltarea unor soiuri de cultură puțin pretențioase față de sol;
- aclimatizarea unor specii exotice;
- asigurarea rezistenței speciei față de îngheț și secetă;
- posibilitatea folosirii îngrășămintelor chimice;
- producerea unor soiuri rezistente la boli și/sau dăunători;
- reducerea sau eliminarea completă a unor substanțe toxice pentru om, altele decât principiile active;
- creșterea organului sau părții de plantă care interesează pe producător;
- maturarea precoce și uniformă;
- posibilitatea recoltării mecanizate.

Posibilitățile care stau la îndemâna cultivatorului pentru a realiza aceste deziderate, sînt:

- *selecționarea*, prin care cultivatorul selecționează varianta cea mai convenabilă; prin acest procedeu, practic, nu se produce nimic nou;
- *încrucișarea*, prin care producătorul încearcă să treacă asupra descendenților o serie de calități ale părinților. Astfel, prin încrucișarea realizată între 2 specii de *Papaver*, *P. bracteatum* care produce mari cantități de tebaină și *P. somniferum* care are capacitatea de a demetila tebaina formată în rădăcină, la codeină mai întâi și apoi la morfină, s-a obținut un bastard care produce, pe lângă puțină tebaină, multă morfină. De fapt, bastardul moștenește de la *P. bracteatum* capacitatea de a sintetiza cantități sporite de tebaină, iar de la *P. somniferum* gena care dirijează apariția enzimei de demetilare a tebainei la morfină;
- *poliploidizarea* reprezintă o altă metodă, deseori utilizată, pentru a obține soiuri de plante bogate în principii active. Prin acțiunea unor substanțe chimice, mutagene, se ajunge la obținerea de plante cu un anumit număr de cromozomi, crescut față de tipul de bază. La noi în țară au fost efectuate astfel de lucrări pe specii de *Datura* (D. Gr. Constantinescu și colab.), rezultatul fiind mărirea volumului florilor și semințelor, concomitent cu creșterea conținutului în alcaloizi. Unul din dezavantajele majore ale selecției artificiale o reprezintă însă scăderea rezistenței plantei de cultură la variațiile de climă, la boli și atacul paraziților.

Pentru cultura plantelor medicinale, de o importanță deosebită sînt: factorii climaterici, solul și tehnica de semănat.

1.2.1. Implicațiile tratamentului plantelor de cultură cu pesticide, pentru organismul uman

Oricît de lipsit de toxicitate pentru organismul uman ar părea o substanță utilizată ca pesticid, nu putem admite ca aceasta să fie administrată, uneori timp îndelungat, odată cu unele medicamente vegetale, unui organism deja slăbit de boală sau femeilor gravide. Din datele existente în literatura de specialitate rezultă că multe dintre pesticide sînt toxice pentru om, fapt demonstrat și la noi în țară de Doina Coloși-Esca (1971), unele dintre ele avînd proprietatea ca la administrare repetată, să se acumuleze în organismul uman, mai ales în țesutul adipos. Acest fapt explică de ce la prelucrarea plantelor în forme medicamentoase, care se face în general cu solvenți organici, aceste pesticide se extrag și chiar se concentrează.

În alte cazuri, pesticidele se dizolvă în fracțiunile uleiului volatil din plante, fiind antrenate odată cu acesta la distilarea cu vapori de apă.

Astfel, încă din 1963, Starr și colab. au identificat remanența Aldrin-ului, Dieldrin-ului și DDT-ului în frunze de mentă la 5—6 săptămîni după aplicarea ultimului tratament. La antrenarea cu vapori de apă, DDT-ul nu se regăsește în distilat în timp ce celelalte 2 pesticide se concentrează în uleiul volatil, atîngînd valori de 5—20 de ori mai mari ca în frunzele tratate.

În *Oleum Foeniculi* obținut prin antrenarea cu vapori de apă din fructe de fenicul provenite de la plante tratate, Toth (1967) evidențiază prezența unor doze mari de Aldrin și Dieldrin.

Henneberg și Wasilkowska (1969) evidențiază în frunzele de mătrăgună și de mentă DDT, lindan, metoxiclor, Aldrin și Dieldrin iar Domeracki (1973) găsește în florile de mușetel DDT, lindan și metoxiclor; Domeracki și colab. (1973) semnalează remanența de lungă durată a Patoran-ului 50 WP pe plantele de *Hypericum perforatum* tratate.

Dar pesticidele nu se regăsesc doar în extracte vegetale obținute cu solvenți lipofili sau în uleiurile volatile; autori polonezi, examinînd un număr de 12 granulate și 7 extracte uscate obținute din plante medicinale, au determinat, prin cromatografie în fază gazoasă, poluarea cu pesticide organofosforate a 10 granulate și 4 extracte. Cantitățile de pesticid determinate sînt în general mici (sub 0,1 ppm), dar la 4 probe această valoare este mult depășită (2 granulate 0,3—0,6 ppm, *Extr. Belladonnae siccum* 0,5 ppm și *Extr. Ipecacuanhae siccum* 1,3 ppm). Pesticidele poluante au fost: Formation, Paration, Meparation, Malation, Fenitroion, Cimetoat și Clorfenvinfos.

Autori germani (1986) au studiat remanența unor izomeri, respectiv a metaboliților DDT-ului în *Chamomillae flos* și *Valerianae radix*. Valorile înregistrate (mg/100 g produs vegetal), sînt redată în tabelul 2.

În general, pesticidele se determină pentru plantele de cultură, socotindu-se că cele din flora spontană nu au cum să fie poluate cu astfel de substanțe. Pentru a controla realitatea acestei supoziții, Benecke și colab. (1987) au luat în studiu o serie de droguri provenite de pe marginea șoselelor și a cîmpurilor destinate altor culturi, deoarece, mulți recoltatori particulari de plante medicinale apelează la această sursă. Ori,

TABELUL 2

Poluarea unor produse vegetale cu derivați de DDT

Compus	Fls. Chamomillae			Rad. Valerianae		
	A	B	C	A	B	C
α -HCH	0,052	—	—	0,015	—	—
γ -HCH	0,259	—	—	0,085	—	—
HCH-total	0,311	—	—	0,100	—	—
p, p'-DDE	0,145	—	0,145	0,838	—	0,838
o, p'-DDT	0,700	0,046	0,654	0,071	0,009	0,062
p, p'-TDE	0,224	0,026	0,198	0,057	0,044	0,013
p, p'-DDT	8,210	0,043	8,167	0,144	0,006	0,138
DDT-total			9,164			1,051

A — valori necorectate; B — interferența bifenil-policlorurați; C — valori corectate (= A — B) (După Benecke și colab., 1986)

culturile agricole, deseori folosesc pesticide neadmise în cultura plantelor medicinale.

Rezultatele cercetării citate sînt însumate în tabelul 3.

TABELUL 3

Poluarea unor produse vegetale cu pesticide folosite în culturile agricole

	HCH-total	DDT-total	Nitrofen	Dimethoat Dichlorfos CH ₃ -paration
	mg/kg produs vegetal			
Chamomillae flos	0,07—0,30	0,05—0,37	0,02—0,004	0,01—0,03
Urticae folium	0,03—0,12	0,05—0,14	0,004—0,04	0,002
Violae tricoloris herba	0,04—0,33	0,06—0,79	0,004	0,19—0,47
Taraxaci herba	0,03—0,09	0,05—0,11	0,004	0,002
Plantaginis folium	0,12—0,50	0,10—0,36	0,004	0,002

(după Benecke și colab., 1987)

Ori, conform DAB în vigoare pentru aceste pesticide limitele maxime admise sînt:

HCH total: 0,5 mg/kg produs

DDT total: 0,5 mg/kg produs

Dimetoat

Dichlorfos } 0,2 mg/kg produs (DAB 1987)

Metilparation }

Nitrofen: 2 mg/kg produs (DAB 1991).

Dacă însă se însumează valorile înscrise în tabel, constatăm pentru unele din produsele vegetale (droguri), că conținutul în pesticide restant depășește cu mult limita admisă.

1.3. Culturile de țesuturi și celule vegetale

Cultura *in vitro*, de țesut sau celule vegetale, reprezintă o tehnică relativ recentă, de cultivare în mediu sintetic, a unor fragmente de organe, țesuturi sau celule izolate din structurile anatonice normale, desprinse deci, din mediul lor natural. De fapt, aceste culturi *in vitro* se diferențiază prin structura uni- sau pluricelulară a fragmentului, care determină tipul de cultură.

Dacă inițial se făcea o diferențiere între cultura de organ sau țesut și cea de celule, astăzi se tinde tot mai mult să se înlocuiască primii doi termeni, prin cel de al treilea. Prin culturi de organ sau țesut se desemnează culturile *in vitro* obținute prin proliferarea unor explante provenite în cea mai mare parte din rădăcini ale unor dicotiledonate, dar, așa cum s-a dovedit, celulele neoformate nu prezintă decât în cazuri rare de diferențieri structurale și funcționale, așa cum sînt ele întâlnite în organul mamă (parenchim, țesut conducător, de susținere); din acest motiv, majoritatea specialiștilor tind să folosească pentru această tehnică termenul de cultură celulară, deoarece practic, ceea ce se obține reprezintă, cu o singură excepție, celule crescute pe un mediu sintetic, în afara organismului plantei. În ceea ce privește capacitatea biosintetică, culturile de celule vegetale se deosebesc de regulă de planta mamă, în sensul îngustării și mai rar a lărgirii spectrului de metaboliți rezultați în urma proceselor metabolice.

Metoda de cultivare a unor celule vegetale *in vitro* își are rădăcinile în microbiologie și a fost pusă la punct în anii 20 ai secolului nostru, dezvoltîndu-se în paralel cu tehnicile de cultivare a celulelor animale. Dacă între cele trei metode există numeroase asemănări de tehnică, cultivarea unor celule vegetale *in vitro* prezintă și numeroase diferențe, mai ales în aceea ce privește necesitățile de nutriție, viteza de creștere (proliferarea) și formarea de metaboliți.

Principalele cerințe pe care celulele vegetale cultivate *in vitro* le pun mediului nutritiv sintetic sînt: un anumit conținut în săruri minerale (macro- și microelemente), prezența unei surse de carbon organic (zaharoză sau glucoză), a unor reglatori de creștere (auxine, citokinine în microdoze) cu rolul de stimulare a diviziunii celulare, aminoacizi și vitamine, uneori extracte sau produse cu compoziție chimică încă insuficient determinată (extracte de levuri, malț, albumină, lapte de cocos, hidrolizat de caseină), toate cu rol mai ales în inițierea proliferării; se adaugă acestora geloza, cînd cultura se face în mediu solidificat. În lipsa agarului cultivarea celulelor conduce la obținerea unei suspensii.

Condiții esențiale pentru inițierea proliferării și întreținerea culturii sînt asigurarea unei temperaturi constante, de 22—28°C, a unei iluminări convenabile (0—5000 lux), eventual alternînd, ca în ciclul zi-noapte și a unei repicări, care se realizează la intervale de 2—6 săptămîni, cînd din

calusul sau suspensia formată se separă un fragment sau un număr de celule care se transferă pe mediu nutritiv proaspăt.

În mod normal, mai ales în culturile de celule destinate unor cercetări privind biosinteza unor metaboliți secundari, se pleacă de la explante obținute dintr-un organ oarecare, în condiții aseptice, care se cultivă pe medii solidificate cu agar; după 3—4 săptămâni, odată cu proliferarea, se constată că celulele neoformate își pierd structura caracteristică, specifică, generând ceea ce se numește un calus. Celulele calusului primar rezultat sînt folosite în continuare pentru realizarea culturii de celule propriu-zisă. Dacă fragmentul de calus prelevat (la 6—8 săptămâni de la inițierea experimentului) va fi transferat la suprafața unui mediu gelozat, în decursul a 6—8 săptămâni va genera un nou calus, compact, din care, pentru întreținere, se vor face noi repicări. În cazul în care fragmentul de calus se aduce într-un mediu nutritiv lichid, rezultatul va fi obținerea unei culturi de celule în suspensie. Deoarece, pentru asigurarea unei bune oxigenări a celulelor cultivate, tancul în care se realizează cultura trebuie fie să se afle într-o stare de rotire continuă, fie să fie prevăzut cu un sistem de barbotare a unui curent de oxigen în mediu, celulele calusului se dispersează, se multiplică, dar nu se pot aglomera, nu pot forma o masă compactă.

Aceasta este ceea ce se înțelege îndeobște sub termenul de cultură de celule și care nu trebuie confundată cu cultura de celule unice (o unică celulă într-o anumită cantitate de mediu), care urmărește obținerea de clone, sușe, linii celulare.

Dacă calusul reprezintă un sistem multicelular lipsit de organizare, există totuși posibilitatea reorganizării sale, pe parcursul cultivării, în structuri histoanatomice distincte, cu formarea unor țesuturi și organe, chiar cu refacerea plantei în totalitate. Această organogeneză depinde în principal de 2 factori: genotip și vîrsta țesutului din care s-a realizat explantul inițial. Unele substanțe din categoria reglatorilor de creștere, adăugate în mediul de cultură, pot stimula organogeneza, dar nu o pot induce la fragmentele lipsite de capacitatea aceasta de regenerare. Astfel, adăugarea de citokinină în mediul de cultură, stimulează la *Nicotiana glauca* rizogeneza, în timp ce apariția mugurilor foliari este stimulată de auxină.

Tehnicile de cultivare a unor celule vegetale *in vitro* s-au dezvoltat în ultimele trei decenii foarte mult, ele fiind orientate în trei direcții principale:

1. de utilizare horticolă sau agricolă, valorificarea făcîndu-se prin scoaterea plantulelor rezultate (după reorganizare în calus, organo- și embriogeneza) în câmp. Metoda, de mare importanță economică, prin care din 100 g calus se pot obține sute de plantule, care transpuse în câmp furnizează tot atîtea plante cu calități biologice superioare, este larg folosită în floricultură pentru obținerea unor flori avirotice (garoafe, lalele) sau înmulțirea altora care în condiții normale se realizează cu mari dificultăți (orhidee sau, în horticultură, bananierii), în legumicultură și agrochimie pentru obținerea unui material semincer cu caracteristici biologice deosebite;

2. de utilizare așa-numită industrială (culturi în bioreactor), fiind aplicată în scopul producerii industriale a unor metaboliți de interes practic, printre altele, substanțele medicamentoase;

3. de aplicație în biotehnologia vegetală, înțelegînd prin aceasta totalitatea tehnicilor de cultivare *in vitro* a unor celule vegetale (cultură de protoplaști, cultură de celule izolate sau integrate în structuri celulare sau într-un organ, culturi *in vitro* al căror nivel de diferențiere celulară, respectiv, a căror capacitate biosintetică este mai evoluată sau mai involuată decît cel existent la planta originară, integră) ce conduc la selecția unor linii de plante medicinale și aromatice valoroase, le conferă altora rezistență față de anumite pesticide sau asigură producția unor anume metaboliți, valoroși pentru economie.

În ultimul deceniu, această din urmă orientare a unor tehnici ce nu de mult păreau a nu depăși interesul cercetării fundamentale, a condus la obținerea unor rezultate deosebite și în sfera medicamentului natural. Dar aceste rezultate se datoresc în fapt, celor două caracteristici principale ale celulei vegetale, *totipotența* (capacitatea de regenerare a organismului din care provin) și *variabilitatea*, ce permit selectarea, *in vitro*, a unor fenotipuri variabile.

Celula vegetală posedă o serie de caracteristici genetice care îi conferă un potențial de expresie fenotipică foarte diversificat, bogăția sa informațională, exprimată în cantitatea ADN nuclear, depășind-o cu mult pe cea a celulei animale: 10^5 — 10^8 kba (kilobază).

Caracteristicile de organizare ale genomului vegetal constituie una din explicațiile apariției, la cultivarea *in vitro*, a unor fenotipuri noi, necunoscute, exprimate prin accentuarea unor caractere fie morfologice, fie fiziologice deosebite sau a capacității de sinteză a unor metaboliți inexistenți în specia de proveniență.

Această variabilitate poate fi exploatată în scopul obținerii unor sușe celulare mari producătoare ale unor metaboliți secundari sau pentru producerea unor structuri complet noi.

Amplitudinea variabilității poate fi modificată utilizînd diverse metode de lucru ale biologiei moleculare sau celulare, precum mutageneza, transferul de ADN, fuziunea somatică. Astfel, prin *mutageneză* s-au obținut linii de plante rezistente la anumite boli (cartoful la infecția cu *Phytophthora infestans*; porumbul, la cea cu *Helminthosporium*), în timp ce prin *manipulări genetice* s-a ajuns la transmiterea sau transferarea unor caracteristici de rezistență a plantei față de anumite ierbicide. În scopul limitării unor alcaloizi toxici în semințele de lupin, folosite în scop alimentar, s-a introdus o genă bacteriană care, prin influențarea lizin-decarboxilazei, realizează acest deziderat.

Prin *hibridizări somatice* din 2 sușe de *Coptis japonica* și *Euphorbia millii* s-a realizat o singură linie celulară care reunește capacitatea de a produce berberină (specifică celulelor de *Coptis* cu cea de biosinteză de antociani (caracteristică euforbiei). Prin aceeași metodă, s-a îmbinat în aceeași sușă capacitatea ridicată de producere de shikonină de către o linie de *Lithospermum erythrorhizon* cu cea de creștere rapidă a alteia.

Utilizarea culturilor de celule vegetale în scopul producției de medicamente

Cultivarea, în condiții industriale, a unor celule vegetale, utilizează, în principal, trei tehnici:

- cultura în fermentatoare, asemănătoare din punct de vedere operațional producției de antibiotice;
- așa-numitele culturi continue;
- culturile de celule imobilizate.

Dacă cultivarea în fermentator este, ca procedeu, simplă și clară, culturile continue se caracterizează prin asigurarea unei bune difuziuni a metaboliților ce ne interesează, din celulă în mediul nutritiv și evacuarea ulterioară a acestora, în timp ce culturile de celule imobilizate se obțin prin includere pe microsfere de alginat sau polimer, ca suport solid.

Principalele aplicații industriale vizează:

1. biosinteza unor produși existenți în mod normal în plantă,
2. bioconversia unui substrat exogen într-un compus mai valoros;
3. sinteza *de novo* a unor substanțe inexistente în specia vegetală de proveniență, în timp ce industrializarea culturilor de celule vegetale confruntă pe producător cu o serie de probleme ce trebuie rezolvate și anume:

- izolarea unor sușe de celule vegetale puternic producătoare de metaboliți secundari;

- asigurarea stabilității sușelor respective în condiții de cultură în bioreactoare industriale;

- favorizarea acumulării metaboliților secundari în mediul de cultură.

În ceea ce privește aplicațiile industriale, două exemple ce se impun îl reprezintă producția de shikonină și bioconversia β -metildigoxinei.

Shikonina, derivat naftochinonic, de culoare roșie vie, folosit în cosmetică și dermofarmacie ca cicatrizant mai ales în arcașul japonez, s-a extras până în deceniul trecut, exclusiv din rădăcinile în vârstă de 5–7 ani ale speciei *Lithospermum erythrorhizon*.

Shikonina, în proporție de 1–2% în rădăcinile uscate, este cerută anual pe piața japoneză în cantități de 100–150 kg (costul: 4500 dolari/kg).

În 1974, anul primei industrializări, sușele folosite produceau 20 mg shikonină/l mediu nutritiv, productivitatea în mg/l/zi fiind de 1,43.

În 1983, se lucra cu o sușă ce producea 7466 mg/l mediu, cu o productivitate de 533 mg/l/zi. Costul naftochinonei realizate astfel a scăzut la 4000 dolari/kg, astăzi renunțându-se în proporție de 90% la prepararea sa prin extracție din materialul vegetal.

Datorită unei farmacocinetici favorabile, astăzi, pe plan mondial, în terapeutică se folosește în special digoxina, în defavoarea digitoxinei. Ori, în cele mai bune sușe de digitală, cele două glicozide se găsesc în proporție de 1 : 1, dar raportul lor poate merge până la 1 : 4 (digoxină : digitoxină). Deoarece însă, glicozidele cardiotonice sînt substanțe foarte scumpe, s-a căutat o tehnică de revalorificare a β -metildigoxinei prin conversia acesteia (ca urmare a unei 12- β -hidroxilări), la β -metildigoxină. Dacă această introducere a unui hidroxil în poziția 12- β nu este posibil de realizat cu ajutorul microorganismelor s-au găsit sușe celulare de *Digitalis lanata* capabile a converti A-glicozida digitoxină în C-glicozida digoxină.

Cînd în 1974 s-a introdus acest procedeu de bioconversie industrială a digitoxinei, producția de digoxină era de 15 mg/l (0,75 mg/l/zi), în timp ce în 1983, aceasta atinsese 800 mg/l, respectiv 45 mg/l/zi. Dar, pentru aceasta, Alfermann și colab. care au pus la punct și perfecționat metoda, au trebuit să selecționeze și să testeze 23 sușe de *Digitalis lanata*, din

care 8 s-au dovedit incapabile a realiza biotransformarea dorită; în schimb transformau β -metildigoxină, prin demetilare urmată de glicozidare, în purpureaglicozida A. Celelalte 15 linii celulare testate se subîmpărțeau în 2 grupe: prima (4 sușe), transformînd cantitativ (peste 80%) substratul în β -metildigoxină iar a doua, formată din 11 linii celulare care convergeau parțial (și în proporții diferite) β -metildigoxina în C-glicozidă, restul fiind convertit în purpureaglicozida A.

Dar dacă variabilitatea poate fi atît de mare, dar explicabilă la liniile celulare selectate de la una și aceeași specie vegetală, cînd este vorba de păstrarea unor caractere metabolice date (fie că este vorba de biosinteza unor derivați existenți în mod normal în plantă, fie de capacitatea diferită de bioconversie a unor compuși apropiați), mai puțin obișnuită este sinteza *de novo* a unor compuși de către celulele cultivate. Astfel, în 1983, într-o sușă de *Catharanthus roseus* au fost puși în evidență 6 alcaloizi indolici inexistenți în plantă: epiajmalicina, desacetilakuamilina, dehidrocondilocarpina, pseudoindoxilajmalicina, 7-hidroxiindoleninaajmalicina și hidroxi-desacetilakuamilina. Primii trei fuseseră evidențiați anterior în alte specii aparținînd familiei *Apocynaceae*, următorii doi erau cunoscuți deoarece fuseseră obținuți prin semisinteză dar ultimul era complet necunoscut.

Astfel de biosinteze *de novo* a unor compuși ar putea fi explicate, după cum arătau Stănescu și Grigorescu (1975, 1976) prin modificări în echipamentul enzimatic al diferitelor sușe, modificări induse de condițiile deosebite de cultură, de situații de stress sau ofertă nutritivă din partea mediului.

1.3.1. Strategii de ameliorare a producției de metaboliți secundari

Producția de către culturile celulare a unor metaboliți secundari poate fi manevrată și dirijată din afară prin trei procedee:

a. *intervenția în faza inițierii culturii „in-vitro”*—este știut faptul, că între sinteza proteică și sinteza metaboliților secundari există un anume antagonism. Inhibînd creșterea celulară, prin adăugarea în mediul de cultură a unor antibiotice (sulfatul de streptomycină stimulează biosinteza shikoninei; actinomicina D, pe cea a alcaloizilor din *Makleaya*) sau imobilizînd celulele vegetale prin includere în alginat de calciu (procedeu aplicat la *Morinda citrifolia*, rezultatul fiind exaltarea biosintezei de antrachinone la valori de 10 ori mai mari decît normal), metabolismul poate fi dirijat în sensul creșterii producției de principiu activ.

În aceeași categorie intră procedeul de adăugare, în mediul de cultură, a unor precursori pentru filiera metabolică pe care dorim s-o influențăm, precum și stimularea activității unor enzime „cheie” în producția respectivelor metaboliți.

În ce măsură se poate stimula, prin adăugarea de precursori în mediul de cultură, biosinteza unor compuși, reiese din tabelul 4.

b. *intervenția în cursul cultivării*, poate stimula, uneori, producția de metaboliți secundari. Astfel, adăugarea de cărbune activat unor culturi în suspensie de celule de *Lithospermum erythrorhizon* induce producția echinofuranului B, care intervine în sinteza shikoninei, în timp ce, la culturile

TABELUL 4
Influențarea capacității biosintetizante a unor culturi celulare prin tratament cu precursori

Sușă	Precursor	Metabolit secundar	Intensitatea stimulării
<i>Ruta graveolens</i>	4-hidroxi-2-chinolona	dictamnina	urme — 0,6%
<i>Cinchona ledgeriana</i> <i>Ephedra gerardiana</i>	triptofan fenilalanină	chinoleine efedrină	urme — 0,92% 0,17—0,50%

celulare de *Panax ginseng* stimularea producției de saponine și, mai ales, ginsenoziide, se poate realiza pe mai multe căi:

— adăugarea de precursor în mediul de cultură (farnesol sau acid mevalonic);

— inhibarea biosintezei de fitosteroli (prin adăugare de semicarbazidă sau hidroxilamină);

— inhibarea sintezei de fitosteroli prin retroacțiune (adăugare de β -sitosterol în mediu).

c. intervenția în stadiul final al culturii. Pentru metaboliții ce difuzează în mediul de cultură s-au pus în ultimii ani la punct procedee de așezare „vidare” a conținutului vacuolar, efectuată din timp în timp. Această golire de conținutul în principii active se poate realiza fie prin creșterea permeabilității celulare (prin adăugarea de taurocolat, DMSO, sorbitanoleat), fie prin extracția continuă a metabolitului secundar din mediul de cultură lichid, astfel încât celulele cultivate sînt constrînse la producția continuă. Este cazul culturilor de *Matricaria chamomilla* (ulei volatil) și *Valeriana wallichii* (valepotriati), celulele vegetale fiind imobilizate pe microsfele de alginat, extracția mediului lichid făcîndu-se periodic, fie prin tratare cu solvent lipofil, fie prin absorbție pe cărbune activ.

1.4. Prelucrarea plantelor medicinale pentru obținerea de produse vegetale

În procesul de obținere a produselor vegetale din plantele medicinale provenite din flora spontană sau din culturi se disting următoarele faze principale: recoltarea, sortarea, uscarea, condiționarea. După aceea produsele sînt ambalate, marcate și conservate.

Recoltarea. Recoltarea plantelor medicinale sau a diferitelor organe de plante este prima operație importantă pentru obținerea unor produse vegetale cu aceleași calități terapeutice ca și planta producătoare. Această operație trebuie făcută de un personal calificat sau bine instruit, care să respecte toate condițiile necesare pentru obținerea unui produs corespunzător.

Deosebit de dăunătoare pot fi substituirile cauzate de necunoașterea plantelor medicinale ce se culeg din flora spontană. Uneori asemenea erori pot conduce la accidente grave. Exemple: confundarea frunzelor de *Digitalis lanata* cu cele ce *Plantago lanceolata*, a rădăcinilor de *Atropa*

belladonna cu cele de *Althaea officinalis*, a fructelor speciei *Conium maculatum* cu fructele de *Pimpinella anisum* etc.

Recoltarea plantelor medicinale se face în momentul în care ele conțin cantitatea maximă de principii active.

Momentul optim de recoltare este strîns legat de dezvoltarea plantei. Conținutul în principii active poate fi influențat de altitudine, longitudine, latitudine, de gradul de umiditate și chiar de ora zilei de recoltare.

Organul de plantă și momentul optim de recoltare se stabilesc pe baza unor studii de dinamică și acumulare a principiilor active de-a lungul perioadei de vegetație a plantei producătoare. În felul acesta, se stabilesc cu precizie curbele de evoluție cantitativă a principiilor active, ceea ce conduce la determinarea momentului cînd variațiile stabilite înregistrează valorile maxime.

Astfel, frunzele conțin cantitatea cea mai mare de principii active în timpul perioadei de înflorire, pe cînd rădăcinile și rizomii prezintă posibilitățile cele mai bune de recoltare, toamna și primăvara.

La *Datura innoxia*, Cucu și Păun (1968), urmărind variația totalului alcaloidic la începutul perioadei de înflorire, în momentul înfloririi complete și, apoi, la începutul fructificării, determină că practic conținutul în alcaloizi totali nu se modifică, dar raportul scopolamină/hiosciamină se deplasează în favoarea celei din urmă. Regenerată după prima recoltare, planta dovedește o creștere progresivă a conținutului alcaloidic odată cu înaintarea spre toamnă, fără însă ca proporția dintre scopolamină/hiosciamină să sufere variațiile amintite mai sus.

În mod similar la *Digitalis lanata*, în timpul ontogenezei se constată, de asemeni, modificări extraordinare, mai ales în ceea ce privește compoziția amestecului de glicozide.

În tabelul 5 este redată participarea procentuală a celor mai importante glicozide (din punct de vedere a participării la modificări).

În general s-a constatat că organele subterane și scoarțele conțin cea mai mare cantitate de principii active toamna sau primăvara, părțile aeriene (frunzele, florile) în timpul înfloririi, iar fructele și semințele aproape de maturare.

La unele specii perene s-a evidențiat un conținut ridicat, în diverse organe, după un anumit număr de ani (revent, scoarța de *Cinchona sp.*, frunzele de *Eucalyptus globulus* etc.).

TABELUL 5

Modificări în compoziția relativă a amestecului glicozidic din frunzele de *Digitalis lanata* în cursul ontogenezei (cit. de Wiehl — 1975)

Nr. zile de la semănare	Participare % la totalul glicozidic				
	37	56	73	103	171
Glucosavromonozida	4,1	5,1	3,1	2,1	1,9
Glucodigifucosida	30,5	39,8	41,7	30,4	15,9
Glucodigitoxigeninglucometiloza	11,1	11,7	11,1	7,1	13,3
Lanatozida A	4,1	14,3	12,3	16,1	19,4
Lanatozida B	—	urme	11,0	6,9	3,9
Lanatozida C	5,5	8,1	7,0	11,8	26,8
Glucolanadoxina	2,8	5,3	2,6	5,4	5,6
Glucoverodoxina	14,0	7,2	3,6	11,9	1,7

Pentru florile de *Matricaria chamomilla* s-a stabilit ca recoltarea să se facă la maturitate, în momentul în care florile ligulate sînt dispuse orizontal. De asemenea s-a constatat că frunzele de *Digitalis lanata* conțin maximum de principii active între orele 11—14. Alte produse se recoltează dimineața (*Stramonii folium*, *Hyoscyami folium*) la fel cele care conțin uleiuri volatile.

Indicațiile referitoare la momentul optim de recoltare și condițiile ce trebuie respectate, pentru fiecare plantă în parte, sînt cuprinse în broșuri speciale, elaborate de întreprinderea PLAFAR.

Sortarea produselor vegetale. Materialul vegetal recoltat nu se adună în grămezi pentru a evita procesele fermentative, care conduc la degradarea produselor. Odată recoltate, sînt transportate în ambalaje corespunzătoare, bine aerisite, la locul de uscare.

Pregătirea pentru uscare necesită o selecționare a produsului recoltat. În primul rînd sînt îndepărtate: corpurile străine, organele din alte plante, impuritățile din plantele producătoare și substanțele minerale (pămînt, nisip etc.).

În continuare se acordă aceeași atenție curățirii produsului de părțile necorespunzătoare (decolorate, brunificate, lignificate, alterate etc.). Această operație se face atît înainte cît și după uscarea produsului vegetal.

Unele organe de plante ca: scoarțele, rădăcinile și rizomii sînt tăiate în dimensiuni convenabile. Rizomii și rădăcinile cu diametrul mare sînt secționate longitudinal (*Belladonnae radix*) sau transversal (*Rhei rhizoma*) pentru a ușura uscarea. Alteori sînt decorticate (*Althaeae radix*, *Liquiritiae radix*, *Chinae cortex*, *Cinnamomi cortex* etc.).

Uscarea produselor vegetale. Plantele recoltate și sortate pentru a fi conservate trebuie supuse imediat uscării, operație de care depinde în mare măsură calitatea produsului vegetal.

Unele organe de plante recoltate, continuă să trăiască multă vreme în condițiile corespunzătoare (fructele, semințele, organele subterane), altele mai puțin, proporțional cu cantitățile de substanțe de rezervă pe care le conțin (mugurii, florile, frunzele).

În planta vie, există un echilibru între procesele metabolice de sinteză, transformarea și utilizarea constituenților celulari. După recoltare, odată cu schimbarea echilibrului vital, începe procesul de degradare a constituenților celulari, inclusiv a principiilor active, prin reacții de hidroliză, oxidare, izomerizare, polimerizare, catalizate de enzime.

Toate aceste reacții au drept rezultat scăderea sau acumularea activității terapeutice a produselor vegetale. Acțiunea enzimelor poate fi oprită prin scăderea conținutului de apă sau modificarea temperaturii de conservare.

Cel mai practic mijloc de a împiedica activitatea distructivă a enzimelor îl reprezintă uscarea produselor vegetale pînă la un conținut de maximum 10—15% apă. Umiditatea rămasă după uscare, în parte apă de constituție, nu poate fi folosită de microorganisme în procesele lor metabolice.

Tot acțiunii enzimatică se datorește schimbarea culorii unui număr mare de produse vegetale. La *Papaver somniferum* latexul alb, scurs prin inciziile practicate în capsulele mature, în scurt timp, sub acțiunea oxidazelor, devine brun. În mod analog se petrec lucrurile și cu alte produse, înde-

sebi cele care conțin taninuri. Astfel, scoarța arborilor de *Cinchona*, albă inițial, în timp devine roșie, datorită flobafenului (roșu de China). Transformări asemănătoare se produc la *Colae semen*, *Quercus cortex*, *Frangulae cortex*, *Filicis rhizoma* și altele.

Clorofila din plante poate suferi modificări, sub acțiunea clorofilazei, sau sub acțiunea acidă a sucului celular. Din această cauză frunzele, printr-o uscare necorespunzătoare, își pierd culoarea verde inițială. În cazul acestor produse este necesară o uscare rapidă pentru a evita ca sucul celular acid să acționeze asupra clorofilei. Frunzele cu un parenchim lacunar dezvoltat au sucul celular neutru, fapt ce explică culoarea verde frumoasă și după uscare (*Menyanthidis folium*).

În unele cazuri se utilizează activitatea enzimelor în procesele de fermentație la care sînt supuse anumite produse, ca: *Theae sinensis folium*, *Vanillae fructus*, *Cacao semen*, *Gentianae radix*, în urma cărora își schimbă culoarea, capătă un miros plăcut, datorită transformărilor chimice ale unor constituenți. Fructele de *Vanilla planifolia* conțin glucovanilina inodoră, care prin fermentare pune în libertate vanilina, cu miros caracteristic, plăcut. De asemenea, rădăcinile speciei *Gentiana lutea*, uscate la o temperatură de 50—60°C, dau un produs inodor, de culoare alb-gălbuie. Rădăcinile recent recoltate, supuse unui proces de fermentație, conduc la un produs de culoare galben-brună. La alte produse, mirosul plăcut și caracteristic apare în urma tofierii (*Coffeae semen* etc.).

Frunzele de *Hyoscyamus niger*, *Atropa belladonna*, *Digitalis purpurea* prin uscare pierd mirosul inițial neplăcut, altele în stare proaspătă sînt inodore, iar prin uscare și conservare capătă un miros caracteristic (*Valerianae radix*, *Iridis rhizoma*, *Meliloti herba*, *Viburni cortex* și altele).

Compușii chimici existenți inițial în plantă, pot suferi transformări în timpul uscării și conservării. Frunzele de *Atropa belladonna* recent recoltate conțin l-hiosciamină, care în timpul uscării produsului sau prin extracție se racemizează în atropină. Antracenozidele din scoarța proaspătă de *Rhamnus frangula*, prin uscare și conservare se oxidează în antrachinon-glicozide, care nu mai prezintă efecte secundare.

Activitatea enzimelor, care conduce uneori la modificarea structurii chimice a principiilor active reflectată în diminuarea sau dispariția activității farmacodinamice a produselor vegetale, poate fi oprită prin stabilizare.

Prin uscare plantele mai suferă și alte transformări sub acțiunea luminii, căldurii, umidității. Astfel, frunzele de *Mentha piperita* printr-o uscare necorespunzătoare conduc la un produs cu o cantitate mai mică de ulei volatil. Unele principii active își modifică structura lor chimică (uleiurile volatile se transformă în substanțe rezinoase, din care derivă unele substanțe amare; taninurile pirocatehice prin oxidare și condensare dau flobafen, substanțele proteice se coagulează etc.).

Prin eliminarea apei, volumul și greutatea produselor vegetale scade, iar forma lor inițială se schimbă. Frunzele mai subțiri se încrețesc, scoarțele iau forma de jgheaburi sau tuburi, iar suprafața rizomilor și rădăcinilor devine striată.

În general, diferite organe de plante prin uscare pierd între 40—85% apă și dau următoarele randamente în produs uscat:

Umiditatea admisă la diverse produse vegetale

TABELUL 6

Produsul vegetal	Rendament %	Umiditate % admisă
Frunzele	15—20	5—14
Florile	20—25	10—13
Partea aeriană	20—30	12—13
Organele subterane	25—40	8—15
Scoarțele	40—50	10—12
Fructele	80—90	12—20

Uscarea plantelor medicinale se poate face pe cale naturală sau artificială.

a) *Uscarea naturală* se face în aer liber, la soare sau la umbră. La soare se pot usca rizomii, rădăcinile, florile albe și galbene, fructele și semințele. Nu se pot expune la soare frunzele, partea aeriană și florile colorate. Plantele supuse uscării în aer liber se aduc pe prelate sau pe rame așezate în stive la 60—80 cm deasupra solului. Uscarea în aer liber, fiind în funcție de condițiile atmosferice, folosește adeseori hambarele, podurile clădirilor sau încăperile amenajate în acest scop. Aceste uscătorii trebuie să îndeplinească anumite condiții: să aibă o bună ventilație pentru ca aerul încărcat cu vapori de apă să poată fi eliminat cu ușurință, să fie curată, cu dușumeaua din scinduri, fără spații între ele. Cele mai bune acoperișuri sînt cele din tablă, deoarece vara de încălzesc repede, temperatura ajungînd la 50—60°C, diminuînd astfel timpul de uscare a plantelor. De asemenea, sînt practice acoperișurile cu țiglă, mai puțin cele cu scindură sau șindrilă.

În aceste încăperi, plantele se așează de regulă pe rame, lăsînd între ele o distanță convenabilă pentru aerisire și manipulare. Plantele puternic mirositoare sau cu principii active toxice trebuie uscate în compartimente separate.

De obicei uscarea plantelor pe cale naturală se efectuează într-un timp variabil, în funcție de anotimp și condițiile atmosferice.

b) *Uscarea artificială* prezintă o serie de avantaje față de uscarea naturală. Plantele se usucă într-un timp mai scurt și pot fi astfel evitate procesele enzimatice. Temperatura de uscare poate fi reglată după natura compuşilor chimici și astfel se pot obține produse vegetale cu o compoziție chimică nemodificată și cu un aspect exterior corespunzător.

Timpul de uscare naturală a produselor vegetale în funcție de anotimp

TABELUL 7

Produsul vegetal	Timpul de uscare	
	Vara	Primăvara și toamna
Florile	3—8 zile	8—14 zile
Frunzele și vîrfurile înflorite	3—8 zile	10—14 zile
Frunzele și părțile aeriene	10—14 zile	14—21 zile
Rădăcinile subțiri	14—21 zile	21—31 zile
Rădăcinile groase	30—35 zile	35—60 zile

Una din condițiile esențiale ale uscătorilor artificiale este aceea de a se asigura temperatura necesară și o continuă circulație a aerului cald. Uscătorile artificiale pot fi cu sistem continuu sau discontinuu. Se utilizează uscătorii de diferite tipuri: tunel, evantai, rotative cu rame sau cu bandă rulantă. Productivitatea acestora este de 3500—5000 kg produse proaspete în 24 ore, uscarea realizîndu-se în timp de 2—6 ore. Cu uscătorii sistematice de construcție modernă sînt dotate întreprinderile de valorificare a plantelor medicinale din: București, Oradea, Cluj, Dej, Orăștie și alte centre din țară.

La uscarea produselor se folosește o temperatură de 40—50°C, rareori 60—70°C. Produsele cu uleiuri volatile se usucă la o temperatură de 30—35°C.

S-a experimentat uscarea la temperaturi foarte ridicate de 800—900°C timp de cîteva minute, cu rezultate bune (frunzele de *Solanum laciniatum*).

c) *Uscarea în vid* dă bune rezultate, produsul păstrîndu-și aproape neschimbate toate proprietățile pe care le avea în stare proaspătă. Ea este indicată pentru plantele aromatice, care trebuie uscate repede și la o temperatură cît mai joasă.

Uscarea în vid este întrebuintată de obicei pentru scorțișoară, ceai, semințe de cacao și alte produse vegetale aromatice.

Procedeul este foarte economic, consumul de energie fiind minim. Uscarea se face în etuve de fontă cu pereții rezistenți și prevăzuți cu pompe de vid. Se pot folosi și razele infraroșii.

Frunzele și florile se consideră uscate, cînd zdrobite între degete produc un zgomot caracteristic.

Produsele după uscare nu pot fi împachetate imediat, deoarece se fărîmîțază cu multă ușurință. Aducerea la o umiditate comercială, care permite ambalarea, se face prin menținerea produselor timp de 2—3 zile la umiditatea normală din atmosferă.

d) *Liofilizarea* este procedeul care conduce la cele mai bune rezultate, apa fiind eliminată din produsul vegetal prin sublimare.

În primul rînd produsul este congelat la o temperatură de -20°C pînă la -80°C, condiții în care apa se transformă în cristale fine. Urmează sublimarea care se face prin creșterea treptată a temperaturii (+10, +20°C) sub un vid înaintat. Se obține un produs uscat spongios, de cea mai bună calitate. Prin creșterea umidității enzimele își reiau activitatea.

Procedeul, destul de costisitor este utilizat îndeosebi pentru obținerea de produse opoterapice (hormoni, plasmă) și pentru conservarea unor sușe selecționate de bacterii sau ciuperci.

Stabilizarea produselor vegetale. Stabilizarea produselor vegetale se realizează prin folosirea diverselor procedee de inactivare a sistemelor enzimatice din materialul proaspăt recoltat. Alegerea celui mai bun procedeu de stabilizare este dependent, atît de natura echipamentului enzimatic, cît și de natura principiilor active.

Stabilizarea se poate face prin introducerea pe timp scurt a produselor recent recoltate în alcool fierbinte, la care se adaugă carbonat de calciu pentru neutralizare. Acest procedeu este folosit la stabilizarea produselor necesare preparării extractelor. De obicei, se utilizează stabi-

lizarea cu vapori de alcool (metoda Perrot-Goris), operație care are loc într-un autoclav, la o presiune de 1,25 atmosfere, timp de 5—10 minute. Se poate realiza o stabilizare și prin menținerea produselor în etuvă, la o temperatură de 60°C, timp de o oră (metoda Boshart).

Un alt procedeu este cel care se bazează pe precipitarea simultană a glicozidelor inițiale și a enzimelor cu anumite săruri, în special sulfatul de amoniu. Acest procedeu a fost utilizat la izolarea heterozidelor cardiotonice din frunzele de *Digitalis purpurea*, *Digitalis lanata* etc. (Stoll și Kreiss).

În cazul utilizării produselor proaspete se poate folosi înghețarea asociată uneori cu conservarea în mediu anhidru.

Produsele vegetale stabilizate și conservate în condiții corespunzătoare își păstrează conținutul în principii active. În general, procedeele de stabilizare sînt curent aplicate în industria de extracție.

Condiționarea produselor vegetale. După uscare, produsele sînt supuse unei noi selecționări pentru aducerea lor la gradul de puritate cerut de Farmacopee și de normele interne. Această operație constă în îndepărtarea părților alterate, mușgăite, ori degradate în timpul uscării.

Condiționarea are loc adeseori manual, uneori procesul este mecanizat. La rădăcini, fructe, muguri, semințe și în unele cazuri și la flori există posibilitatea mecanizării procesului de condiționare, cu ajutorul vînturătoarelor, selectoarelor, sitelor mecanice, care ne permit să îndepărtăm corpurile străine și impuritățile mecanice (praf, pămînt etc.).

În majoritatea cazurilor condiționarea diferitelor produse (herba, folium, flos) se face manual, ea fiind de fapt o simplă sortare atentă, în urma căreia se ajunge la puritatea dorită.

Purificarea și uniformizarea fructelor și semințelor se obțin cu ajutorul selectoarelor. Acestea sînt mașini speciale pentru purificarea și sortarea semințelor și fructelor prin curenți de aer ascendenți sau absorbantși cu diferite intensități, printr-un sistem de site cu ochiuri diferențiale dispuse în plan înclinat una față de cealaltă, precum și printr-un trier alveolar.

Tot în cadrul condiționării produselor vegetale intră și aducerea lor la gradul de fărîmîtare dorit („in toto” = întregi, „conciisum” = tăiat; „pulveratum” = pulverizat). În acest scop, sînt folosite mașini pentru tăierea rădăcinilor și părților aeriene înflorite. Pentru pulverizat sînt întrebuintate diferite tipuri de mori. Dacă produsele sînt industrializate, ele sînt livrate beneficiarilor în loturi mari, de ordinul tonelor, obținute prin omogenizarea loturilor cantitativ determinate în prealabil. Această omogenizare se poate realiza cu ajutorul unor aparate rotative prevăzute cu palete.

Ambalarea și marcarea. Produsele vegetale astfel pregătite trebuie ambalate. Ambalajul unui produs trebuie să fie uniform. Reamintim că părțile aeriene înflorite se ambalează pe timp noros sau dimineața, pentru a se evita sfărîmarea lor. Fiecare produs este ambalat conform prevederilor în vigoare (Standard de Stat nr. 1632/968), folosindu-se lăzi, saci de hîrtie, saci de pînă sau baloturi presate etc. Florile se ambalează, în general, în saci de hîrtie sau în lăzi căptușite cu hîrtie. Frunzele și părțile aeriene se ambalează în saci sau saltele de pînă. Dacă se păstrează mai

mult timp, este bine să se preseze în baloturi. Rădăcinile se ambalează, în general, în saci de pînă.

Marcarea constă în ștampilarea și etichetarea ambalajului. Pe etichetă se menționează denumirea științifică și populară, părțile de plantă (rădăcini, frunze, flori etc.), adresa întreprinderii furnizoare, numărul lotului, greutatea brută și netă, documentul care reglementează calitatea produsului și ștampila unității producătoare.

Produsele toxice sînt prevăzute cu o etichetă cu cap de mort.

Nomenclatura utilizată. Pentru denumirea științifică a unui produs vegetal se folosește nomenclatura binară în limba latină.

În majoritatea tratatelor, manualelor de farmacognozie și farmacopeelor (exceptînd F.R. IX) primul cuvînt indică organul plantei, iar al doilea genul sau specia de la care provine produsul.

Utilizînd nomenclatura din F.R. IX primul cuvînt este rezervat denumirii genului sau speciei producătoare (la cazul genitiv), iar ultimul cuvînt indică organul sau organele plantei (la cazul nominativ). Cîteva exemple:

- *Menthae folium* (*Mentha piperita*),
- *Digitalis purpureae folium* (*Digitalis purpurea*),
- *Sophorae flos* (*Sophora japonica*),
- *Hyperici herba* (*Hypericum perforatum*),
- *Linum semen* (*Linum usitatissimum*),
- *Foeniculi fructus* (*Foeniculum vulgare*),
- *Viburni cortex* (*Viburnum opulus*),
- *Althaeae radix* (*Althaea officinalis*),
- *Valerianae rhizoma* (*Valeriana officinalis*),
- *Aconiti tuber* (*Aconitum napellus*),
- *Scillae bulbos* (*Scilla maritima*).

Uneori se include în denumirea produsului forma acestuia sau modul de prelucrare:

- *Ipecacuanhae radix inelata minor* (sau *major*),
- *Althaeae radix mundata* (decorativă),
- *Liquiritiae radix mundata*,
- *Liquiritiae radix nonmundata*.

Alteori, sînt cuprinse particularitățile legate de culoare:

- *Saponariae rubrae radix*; — *Saponariae albae radix*.

Sînt unele produse la care nu se respectă nomenclatura binară menționată, fiind folosite alte denumiri decît cele ale genului sau speciei producătoare. Exemple: — *Cynosbati fructus* (*Rosa canina*), — *Opium* (latexul concretizat obținut prin incizarea capsulelor imature de *Papaver somniferum*), — *Pix Liquida* (gudron), — *Secale cornutum* (forma de rezistență — sclerotul — ciupercii *Claviceps purpurea*).

1.5. Depozitarea și conservarea

Conservarea produselor vegetale, de care depinde în mare măsură calitatea lor, se face în depozite curate, uscate, bine aerisite, cu o umiditate constantă și iluminate indirect. Depozitele trebuie să fie ferite de agenți dăunători ca: rozătoare, insecte etc.

Produsele vegetale ambalate și etichetate conform prevederilor Standardului de Stat nr. 1632/968, sînt așezate pe grătare sau stelaje de lemn.

Produsele toxice se depozitează separat în încăperi speciale. De asemenea produsele care conțin uleiuri volatile se conservă în vase închise și la o temperatură de circa 19°C.

Cercetările cu privire la conținutul în ulei volatil al diverselor produse vegetale conservate în pungi de hîrtie și în dulapuri sînt cuprinse în tabelul de mai jos:

TABELUL 8

Variația conținutului în ulei volatil în cîteva produse vegetale

Denumirea produsului	Durata conservării în ani	Pierdere în ulei volatil %
<i>Menthae piperitae folium</i>	1	36,1
<i>Menthae piperitae folium</i>	7	62,5
<i>Melissae folium</i>	1	55,5
<i>Melissae folium</i>	7	94,4
<i>Carvi fructus</i>	5	19,2
<i>Foeniculi fructus</i>	5	38,9
<i>Anisi vulgaris fructus</i>	6	46,9
<i>Thymi herba</i>	6	71,4

În timpul depozitării, produsele vegetale nu rămîn într-o stare inertă, ci suferă o serie de procese biochimice și transformări care sînt urmarea celor ce se instalează imediat după recoltare și în special în timpul uscării. Problema conservării, în stare proaspătă, se pune mai puțin pentru produsele medicamentoase de origine vegetală, aceasta fiind valabilă mai mult pentru produsele alimentare. Numai cîteva produse vegetale se utilizează în stare proaspătă, în scopuri farmaceutice (*Rubi idaei fructus*).

Pentru celelalte produse trebuie să considerăm toate acele procese și reacții biochimice care au loc în produsul în stare uscată.

După moartea celulei au loc o serie de procese care se continuă și în timpul uscării și în cursul cărora se absoarbe oxigen și se elimină bioxid de carbon. În timpul uscării aceste procese pot conduce la dereglarea sistemelor biochimice normale, ceea ce se soldează cu deteriorarea structurii chimice a principiilor active, aceste procese fiind ireversibile.

În mare, deprecierile materialului vegetal se pot datora influenței unor factori externi, cum ar fi: temperatura, umiditatea, aerul, lumina, poluarea microbiană, ambalajul și care deseori sînt însoțiți de o suită de reacții chimice, dirijate de enzimele proprii drogului sau de proveniență microbiană sau fungică, pentru produsul poluat. Aceste reacții, sînt, de regulă, reacții de hidroliză, de oxidare, de izomerizare, de polimerizare sau de degradare microbiologică sau micologică.

Temperatura și umiditatea sînt factori ce favorizează degradarea principiilor active vegetale, dar care nu acționează niciodată prin ei înșiși, creînd, mai bine spus, mediul propice desfășurării lor.

Astfel, la rizomii de *Valeriana*, păstrați timp de 6 luni de zile, deficitul în valeropotriati este foarte important, dar diferit ca întindere, dependent de umiditatea relativă:

- la o umiditate relativă de 90—100%, pierdere este de 100%;
- la o umiditate relativă de 50%, pierdere este de 80%;
- la o umiditate relativă de 16%, pierdere este de 60%.

Oricare ar fi însă umiditatea relativă, după 6 luni de conservare, uleiul volatil scade în rădăcinile de *Valeriana* la aproximativ 50% din valoarea inițială.

Aerul și lumina reprezintă alți 2 factori importanți cu privire la conservare. În prezența oxigenului din aer și mai ales, sub influența luminii, o serie de principii active vegetale pot suferi procese de auto-oxidare.

La glicozidele cardiotonice cu nucleu cardenolidic, autooxidarea cu acceptare de oxigen reprezintă un proces frecvent întîlnit, în timp ce flavonele, acizii grași nesaturați, terpenele, compușii sterolici, vitaminele, suferă autooxidări prin dehidrogenare.

Dintre reacțiile chimice de degradare ale substanțelor naturale, un loc de prim ordin îl ocupă reacțiile de hidroliză.

În produsul normal, de obicei, glicozidele și enzimele hidrolizante (hidrolaze) se află plasate în celule cu totul separate.

Dacă uscarea și celelalte prelucrări se fac de așa manieră încît devine posibilă punerea în contact a glicozidelor cu enzimele respective, se ajunge, prin degradarea principiilor active, la inactivarea produsului. Astfel, în produsul *Scillae bulbis*, enzima scilarenaza poate hidroliza scilarenul A, la proscilarigenol A, scilarigenol A și scilardiol A, care au o activitate cu mult mai redusă față de cea a glicozidei inițiale.

Pentru frunzele de *Digitalis purpurea*, FR IX cere o umiditate maximă de 3%; cercetări efectuate în țara noastră de farm. Lia Bugnaru au demonstrat însă, că mai ales în zona litoralului Mării Negre, în timpul verii, umiditatea frunzelor și a comprimatelor cu frunză de *Digitalis* titrată, poate atinge pînă la 12%.

Sînt unele produse care, față de starea proaspătă, își modifică culoarea în timpul uscării și al conservării (*Quercus cortex*). Altele în schimb, își intensifică colorația brunificîndu-se sau înroșindu-se ca urmare a accelerării procesului de oxidare a taninurilor sau antrachinonelor (*Chinae cortex*, *Frangulae cortex*). La unele produse colorarea este foarte manifestă, ca la *Colae semen*; în stare proaspătă, sînt necolorate, în timpul uscării colorația ajungînd pînă la brun. Colorarea cotiledoanelor de *Cola* este importantă deoarece acțiunea de oxidare a taninurilor afectează și alcaloizii care se găsesc în combinație cu taninurile.

Procesul de intensificare a culorii și în special cel de înroșire și brunificare se datorește activității polifenoloxidazelor, care, oxidînd unii polifenoli (catehine, flavone), conduc la formarea de polimeri, denumiți flobafene, intens colorate. Reacțiile de polimerizare, brunificările de acest tip pot fi, inhibitate de prezența acidului ascorbic.

Procesele care își au începutul în timpul uscării și care se continuă în timpul conservării pot fi și de alt tip. Astfel, unele produse cu uleiuri volatile își pierd complet mirosul ca urmare a volatilizării uleiului (*Melis-*

sae folium). Alte uleiuri volatile suferă transformări cum este cazul fructelor de coriandru.

Un mod de degradare al produselor vegetale cu mult mai obscur decât cele deja prezentate, în sensul că modificarea intervenită în compoziția chimică a produsului nu poate fi pusă în evidență decât cu ajutorul unor operațiuni și metode complicate, este reprezentat prin procesul de *izomerizare*. Foarte multe principii active se găsesc în produsele vegetale sub formă de stereoizomeri optici sau geometrici. În urma racemizării, sau, în cazul stereoizomerilor, în urma schimbării poziției în spațiu a unei funcțiuni, compușii respectivi, dotați cu o anumită acțiune farmacodinamică, își pot schimba activitatea sau chiar pot să o piardă. Așa este cazul stereoizomerilor din grupul alcaloizilor derivați de la acidul lisergic (levogir) care, prin racemizare, conduce ușor la derivații dextro, derivați ai acidului izolizergic, inactivi terapeutic.

1.6. Poluarea microbiană și fungică

În ultimele decenii s-a pus tot mai mult problema respectării unor măsuri stricte de igienă, atât în întreprinderile de medicamente cât și în farmacii, în ceea ce privește condiționarea medicamentelor la care nu se impun condiții de sterilitate. Și totuși: igiena singură se pare că nu rezolvă totul.

Dacă factorii fizici și chimici ce influențează stabilitatea, integritatea și activitatea terapeutică a unui preparat medicamentos, au fost pe larg studiați începând din secolul trecut, factorii biologici, de cele mai multe ori invizibili, dar nu și mai puțin importanți au fost aproape total neglijăți.

Au trebuit să vină anii 1960—1961, cu acea atât de misterioasă „Turkey Disease”, care a provocat numai în 1960 în Anglia decesul a peste 100.000 curcani și care s-a datorat numai făinei de arahide mucegăite ce intra în compoziția furajelor cu care crescătorii își hrăneau păsările (Bieth, 1967, Frank, 1968).

Studiile aprofundate întreprinse de diverse echipe de cercetători au condus la izolarea, din făina de arahide alterată, a unei substanțe toxice încă necunoscută pînă la acea dată și care, pînă la urmă, s-a dovedit a fi un complex de 4 substanțe, foarte apropiate între ele din punct de vedere structural și care au primit denumirea (de grup) de aflatoxine, deoarece acestea reprezentau rezultatul metabolismului micetei *Aspergillus flavus*, pe care acesta îl elibera poluînd substratul. O revoluție s-a produs însă în momentul în care experiențe de laborator au demonstrat că administrarea unor doze subtoxice de aflatoxine produce la animalele de experiență neoplasm.

Datorită faptului, că tulpina de *Aspergillus flavus* producătoare de toxine, fusese identificată pe un material vegetal utilizat și în alimentația umană, se ridica întrebarea dacă nu există și alte specii de *Aspergillus*, poate chiar alte genuri toxinformatoare, dacă acestea, dezvoltîndu-se pe alimente, nu cauzau pierderi de vieți omenești.

Astăzi, numărul micotoxinelor cunoscute se află undeva în jurul cifrei de 80 iar genurile puternic micotoxinformatoare sînt: *Aspergillus*, *Penicillium*, *Rhizopus*, *Fusarium*.

Abia se mai liniștiseră spiritele după descoperirea aflatoxinelor și în 1963, la personalul unei farmacii din Suedia apare o epidemie rebelă cu *Salmonella*, urmată în 1964 de un număr de cazuri grave de infecții ale ochilor, suspectate a se datora contaminării cu *Pseudomonas aeruginosa* a unor unguente oftalmice difuzate tot în Suedia. Comisia de anchetă (Kallings, Ernefeldt, Silverstolpe, 1965) instituită n-a putut decât să consemneze faptele.

Și infecțiile datorate administrării unor medicamente au ajuns în anii următori să fie la ordinea zilei.

Ori, dacă unguentele cu antibiotice, preparatele cu barbiturice, tranchilizantele, corticosteroizii de semisinteză, alcaloizii puri au demonstrat, uneori, o contaminare masivă, ajungînd la cifre record de 30 milioane germeni/g, drogurile vegetale, deseori medii de cultură ideală, nu puteau să scape atenției cercetătorilor. Și astfel au început să apară primele date legate de poluarea microbiologică; pentru mostre de *Liquiritiae radix* și altele, de *Digitalis folium*, se constată încărcături microbiene de peste 100.000 germeni/g dar, oricum, sub 10 milioane/g (Dony, Gérard, 1968).

Cercetările de largă întindere care au urmat, au condus la elaborarea unor propuneri (Dony, Gay, Kallings, 1969) de limitare a încărcăturii micofungice și microbiene, care în 1975 s-au concretizat prin intrarea în vigoare a prescripțiilor FIP (Federația internațională a farmaciștilor) și care prevăd admiterea intrării în circulație doar a acelor medicamente, care se încadrează în următoarele limite:

- pentru preparate de uz extern: să nu conțină mai mult de 100 bacterii aerobe și fungi/g sau cm^3 ;
- pentru preparate orale lichide: să nu depășească 1000 bacterii aerobe și 100 de fungi/g sau cm^3 ;
- pentru preparate orale solide: să nu depășească 10.000 bacterii aerobe și 100 fungi/g sau cm^3 .

După cum se poate vedea, este exclusă posibilitatea contaminării cu bacterii anaerobe și, desigur, se subînțelege, cu microorganisme patogene. Nu sînt menționați însă germenii așa numiți „indicatori” ai contaminării cu floră fecală (*Escherichia coli*, *Clostridium perfringens*, *Streptococcus faecalis*).

În plus, prescripțiile citate nu fac diferențieri între preparate medicamentoase vegetale și cele ce conțin substanțe de sinteză. Înseamnă deci, că și medicamentele naturale trebuie să se supună aceluiași normativ.

Se crede îndeobște, că este suficient, ca un medicament să nu fie contaminat cu bacterii și fungi patogeni, dar în realitate, o serie de microbi saprofiți cum ar fi *Staphylococcus epidermidis* sau *Streptococcus faecalis* (de altfel, extrem de frecvenți pe materiile vegetale), determină deseori, la persoanele cu risc, infecții urinare, ale urechii interne sau ale glandei mamare, la fel ca fungii saprofiți din genurile *Rhodotorula*, *Cryptococcus* și chiar *Saccharomyces*, toate fiind specii care contaminatează masiv produsele vegetale. Pacienții cu risc sînt considerați diabeticii, alergicii, persoanele cu afecțiuni respiratorii, persoanele bolnave de cancer, bătrînii și gravidele.

Dar, alături de microorganismele deja enumerate frecvente sînt pe produsele vegetale și enterobacteriaceele *Escherichia coli*, *Enterobacter*

cloacae, *E. agglomerans*, *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter freundii*, *C. diversus*. Această constatare a rezultat într-un studiu efectuat de Kedzia și Grabowska 1982, pe 102 droguri diferite. Situația s-a prezentat conform datelor din tabelul 9.

Contaminarea microbiologică a unor droguri vegetale
(după Grabowska, 1983)

TABELUL 9

Tipul organului	Număr droguri	Număr mostre	Contaminate	
			Număr mostre	%
Radix	17	24	11	45,8
Rhizoma	5	10	4	40,0
Herba	28	54	19	35,2
Folium	15	29	8	27,6
Flos	12	23	4	17,4
Cortex	6	10	3	30,0
Fructus	13	22	7	31,8
Semen	6	18	6	33,3
Total	102	190	62	32,6

Continuând cercetările, Kedzia (1985) analizează o serie de preparate orale și de uz extern, obținute din plante medicinale, urmărind în ce măsură aceste forme farmaceutice se încadrează în prescripțiile FIP:

Studiul încălețurii microbiologice a unor preparate orale din plante (după Kedzia, 1987)

TABELUL 10

Tipul preparatului	Nr. preparate analizate	Nr. probelor recoltate	Mostre conforme prevederilor FIP 1975	
			nr.	%
Macerate	6	23	0	0
Granulate	9	300	18	6
Tablete	9	43	9	21
Extrakte uscate + instantane	35	100	32	32
Siroperi, sucuri	24	58	38	66
Paste, suspensii	5	47	32	68
Dragenuri	18	58	41	71
Decocturi	11	27	23	85
Extrakte lichide, tincturi, picături	33	126	124	98
Uleiuri și preparate uleioase	7	11	11	100
Total	157	793	328	41

În ce privește preparatele de uz extern, se pare că la acestea situația este ceva mai bună, dar nu cu mult; dintr-un total de 18 tipuri de preparate analizate (197 mostre), 53% (101 mostre) corespund, dar proporția celor necorespunzătoare rămâne exagerat de mare.

Dacă simpla prezență a bacteriilor și fungilor pe produsele vegetale pune sub semnul întrebării însăși calitatea de medicament a acestuia, enzimele microbiene și fungice, prin capacitatea, uneori foarte mare, de degradare a principiilor active, pot contribui, în plus, la scăderea efectului tratamentului instituit.

Ca să ne dăm seama de capacitatea degradantă a enzimelor acestor organisme, să ne oprim la grupul principiilor naturale din clasa fenilpropanului, care, la o primă vedere, par atât de stabili.

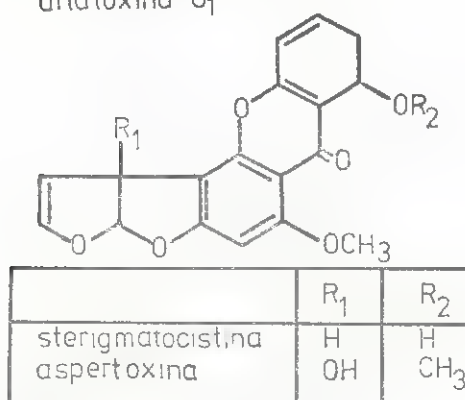
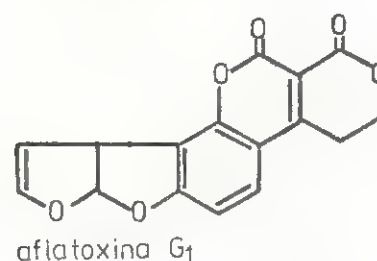
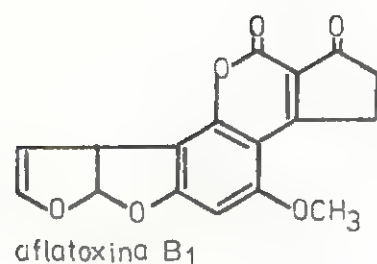
Acidul cinamic, p-cumaric și cafeic pot fi reduși de *Lactobacillus pastorianum* la compuși dehidrogenați corespunzători, pentru ca în continuare, același organism să-i decarboxileze la derivații respectivi de feniletan. Cumarina este degrată de *Pseudomonas* la acid melilotic care, prin oxidare și degradare succesivă este transformat, în final, în CO₂. *Penicillium* degradează aceeași cumarină fie prin metabolizare la umbeliferonă, în timp ce acidul melilotic îl transformă ca și *Aspergillus fumigatus*, în 4-hidroxicumarină (Bye, King, 1970).

Un mare număr de fungi, streptomicete și bacterii sînt capabile a degrada rutozida. *Aspergillus flavus* și *A. niger* produc o enzimă adaptativă, rutinaza, care hidrolizează rutozida la cvercitol și rutinoză. Alte specii de fungi, cum ar fi *Alternaria*, *Penicillium* și *Fusarium* degradează rutozida, cvercitolozida și cvercitolul pînă la bioxid de carbon. Dar multe ziuperci s-au dovedit a fi capabile să degradeze lignina pe care o utilizează ca sursă de carbon. De altfel, abilitatea ciupercilor de a demetila fopuși aromatici și a-i degrada este una din proprietățile cheie în transformarea și recircularea materialului vegetal lignificat care se găsește în sol.

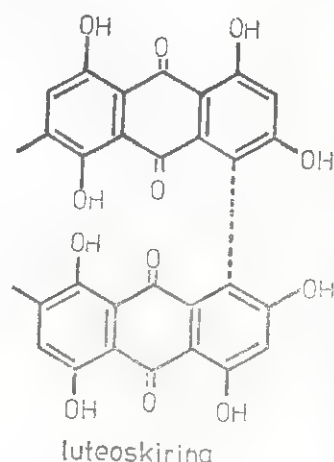
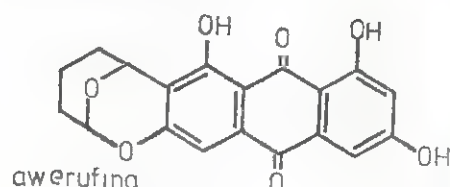
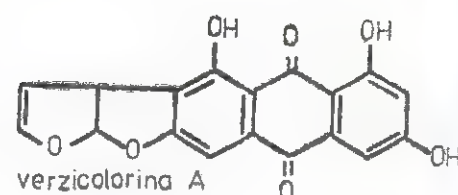
Acestea sînt doar cîteva exemple ale degradărilor pe care principiile active le pot suferi în urma acțiunii enzimelor microbiene la o conservare necorespunzătoare a materialului vegetal.

Micotoxinele evidențiate la începutul anilor '60 pe produse de proveniență vegetală, substanțe necunoscute ca structură pînă atunci, dar care, în cursul istoriei omenirii, au provocat numeroase victime. În Evul Mediu au existat adevărate intoxicații în masă datorate consumului de piine de secară parazitată de ciuperca *Claviceps purpurea*, care provoca acele atît de temute „epidemii”, boala sfîntului Antoniu, și care ducea uneori, cînd verile erau ploioase, la depopularea unor zone întinse din Europa. În timpul celui de al doilea Război Mondial, cînd alimentele au devenit insuficiente, populația unor zone din Uniunea Sovietică ocupată de armatele germane, a suferit intoxicații grave, manifestate prin necroze dermice severe, hemoragii, leucopenie și distrugerea măduvei osoase, deoarece s-a hrănit cu grîne mușegăite (din cauza umezelii din timpul iernii), parazitare de *Fusarium poae* și *F. sporotrichioides* (Ciegler, 1975) care elaborează trichotecene. Rata mortalității a atins atunci, în unele regiuni, peste 60% din populație. Mai recent, în Tailanda, copiii erau atinși de așa numitul sindrom Reye, caracterizat prin febră, vomă, diaree, comă, convulsii, pînă la deces. Din punct de vedere histopatologic, se constata la copiii decedați apariția steatozei hepatice, cardiace și renale, a edemului cerebral, degenerescenței neurale și limfocitozei. S-a demonstrat după 1970 că numitul sindrom se datora contaminării cu aflatoxină B₁ a alimentelor consumate de copii.

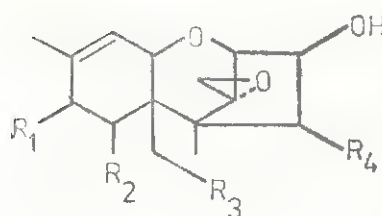
În ceea ce privește structura lor chimică, micotoxinele cunoscute pînă în prezent aparțin, în principal, la 4 structuri de bază: cumarinică, antrachinonică, sescviterpenică și ciclopeptidică. Din această din urmă categorie fac parte malformina A și cicloclorotina din *Aspergillus niger*.



1. micotoxine cu structură cumarinică



2. micotoxine antrachinonice



	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
nivalenol	O	OH	OH	OH
fuzarenona X	O	OH	OH	OCOCH ₃
vomitoxina	O	OH	OH	H,H
T-2	OCO CH ₂ -CH-CH ₃ CH ₃	H,H	OCO CH ₃	OCO CH ₃

3. micotoxine sesquiterpenice

Dacă malformina A determină apariția unor grave malformații congenitale, cicloclorotina induce tumori hepatice, reticulo-endotelioame, ciroze, necroze hemoragice.

Dar *Aspergillus niger* este tulpina utilizată astăzi la prepararea industrială, prin semisinteză a acidului citric. Se pune întrebarea, dacă acidul citric astfel obținut nu poate fi el însuși contaminat cu metaboliți toxici ai micetei.

O altă ciupercă, *Aspergillus terreus*, se folosește în biotehnologie pentru obținerea acidului itaconic, dar această micetă eliberează în mediul de cultură citroviridina, izolată mai întâi din *Penicillium citreoviride* și care este răspunzătoare de apariția, la om, a unei micotoxicoze denumită „beri-beri cardiac”, boala debutând cu grave tulburări ale funcției cardiace, determinată de inhibarea, de către micotoxină a sintezei ATP-mitochondriale. De aceea, prelucrarea ulterioară a acidului itaconic pentru îndepărtarea citroviridinei trebuie executată cu multă grijă. Mai grav este faptul, că *A. terreus* este, poate, miceta cea mai comună care parazitează toate suporturile vegetale bogate în glucide.

Unele ciuperci, chiar dacă nu produc micotoxine de tipul celor deja amintite, sintetizează diferiți alcaloizi, ori în general alcaloizii, cu puține excepții, sint, dacă nu substanțe toxice, cel puțin puternic active.

Printre cei mai cunoscuți alcaloizi de acest gen sînt rocfortina din *Penicillium roqueforti* și ciclopenina și viridicatina din *P. cyclopium*. Dar, pe lângă rocfortină, *Penicillium roqueforti*, acel mușgai verde care transformă componentele laptelui în aroma cunoscută a brînzei de Roquefort, sintetizează și detoclavină, izofumigaclavină A și B și 3,12-dihidrorocfortină.

Cele peste 80 micotoxine izolate și caracterizate pînă în prezent reprezintă metaboliți mai ales a unor specii din genurile *Aspergillus*, *Penicillium*, *Rhizopus*, *Fusarium* și *Trichotecium*, micete foarte comune ce se dezvoltă pe substraturi variate, care deseori constituie materia primă pentru obținerea de preparate medicamentoase. Materialul vegetal recoltat, dar mai ales uscat și conservat în condiții necorespunzătoare [(ambalare săci din material plastic, spre exemplu, în care se poate produce condens), poate constitui un substrat ideal pentru mușgaiurile din genurile micotoxinformatoare.

Cantitatea de micotoxină produsă depinde de tulpina producătoare și de substratul pe care aceasta se dezvoltă. Tulpini cu o producție mare de aflatoxină reușesc să sintetizeze pînă la 1 mg/g de substrat.

Substraturi preferate de micetele amintite sînt: amidonul, fructele și frunzele uscate, orezul, arahidele, mazărea, soia, semințele și făina semințelor de bumbac, susanul, nucile de cocos, alunele, migdalele, lămiile, potocalele, sucurile de fructe și extractele nealcoolice din fructe și frunze, siropurile, lactoza.

În ultima vreme, unii cercetători în acest domeniu sînt de părere că micotoxine se găsesc în anii ploioși și pe frunze și semințe, chiar și pe frunze și flori proaspete. Aceasta ar complica, desigur și mai mult această problemă și așa suficient de spinoasă.

Aflatoxinele sînt substanțe termorezistente (rezistă pînă la temperaturi peste 130°C) în stare solidă (așa cum se află pe materialul vegetal), insensibile la lumină sau radiații ultraviolete, și pot fi distruse doar de

oxidanți puternici. De aceea prezența lor în materialul vegetal sau produsele finite, obținute prin extracția unor droguri contaminate, nu poate fi admisă, deoarece, după cum s-a demonstrat, toate aceste substanțe dezvoltă o acțiune foarte complexă, fiind toxice, cancerigene, teratogene și mutagene. Acțiunea toxică și cancerigenă se adresează de predilecție, ficatului, inducând carcinoame hepatocelulare dar și tumori de alt tip. În cazul organismului uman, severitatea acțiunii toxice se pare că poate varia în funcție de o întreagă gamă de factori, cum ar fi: vîrsta, sexul, gradul de nutriție, expunerea față de alți factori cancerigeni, de starea de sănătate (antecedente hepatice, parazitoze gastrointestinale, deficiențe imunitare), cât și de durata expunerii, precum și de cantitatea de micotoxină ingerată.

Avînd în vedere efectele deosebit de grave, OMS a legiferat pentru alimente, inadmisibilitatea acelor ce depășesc $30 \mu\text{g}$ aflatoxine/kg; aceasta deoarece interzicerea totală a consumului de alimente mușcate ar conduce, în multe zone ale planetei noastre, la creșterea mortalității prin inaniție.

Pentru producătorii de medicamente ar fi necesară limitarea încărcăturii micotice maxime pentru plantele medicinale la 5×10^2 germeni/g, cu excluderea din uz a materiilor prime vegetale cu un conținut de aflatoxine B_1 peste $5 \mu\text{g/kg}$. Concluziile unei cercetări realizate în țara noastră, care au urmărit stabilirea gradului de contaminare cu micete a plantelor medicinale conservate constată o variație largă, între $1-8800 \times 10^3$ micete/g. Contaminarea majoră o au părțile aeriene ale plantelor cum sînt fructele, semințele, florile și frunzele, rădăcinile și rizomii, caracterizîndu-se printr-o contaminare mult mai mică. Flora micotică contaminantă s-a dovedit polimorfă, dominată de micete aparținînd genurilor: *Penicillium*, *Aspergillus* (cu speciile: *flavus*, *terreus*, *fumigatus*, *versicolor*, *niger*), *Fusarium* și *Cladosporium*. Din 50 probe de plante medicinale conservate prin uscare, 9 (20%) s-au dovedit contaminate cu micotoxine, după cum urmează: 7 probe contaminate cu o singură micotoxină (ochratoxină B, sterigmatocistină sau aflatoxină B_2), o probă cu un amestec de două (ochratoxină A și B) și o alta, cu trei micotoxine (ochratoxină A și B și aflatoxină B_1). Gradul cel mai ridicat de contaminare micotoxicologică l-au prezentat probe de *Cerasi stipes* și *Meliloti herba*.

Din toate aceste date, rezultă necesitatea introducerii unor reglementări stricte în ceea ce privește limitarea contaminării fungice și microbiene a plantelor medicinale, atît cele destinate difuzării prin centrele PLAFAR către populație, cît și pentru cele ce urmează să fie prelucrate de industria de medicamente.

1.7. Producția și controlul produselor vegetale

Pe plan internațional este reglementată producția pentru stupefiante, problemă de care se ocupă un comitet din cadrul O.N.U. cu sediul la Geneva. După 1970 producția de opium a devenit legală în Birmania, Bulgaria, Grecia, India, Iran, Japonia, Laos, Pakistan, Turcia și Jugoslavia.

S-au semnat convenții pentru stupefiante (New York 1961) și apoi pentru substanțele psihotrope (Viena 1971).

Toate statele semnatare ale acestor convenții au datoria să informeze Comitetul de la Geneva asupra producției și traficului de stupefiante de pe teritoriul lor.

Cu toate acestea multe state nu reușesc să controleze producția și comerțul acestor substanțe care a luat o amploare îngrijorătoare, mai ales în țările occidentale.

După cum s-a mai arătat, în țara noastră, de problema produselor vegetale necesare consumului intern și pentru export se ocupă trustul PLAFAR. Prin unitățile sale asigură colectarea plantelor medicinale din flora spontană, iar prin contractări cu unitățile agricole organizează culturile de plante medicinale, care sînt prelucrate, controlate și depozitate.

Prin Departamentul Silviculturii se asigură colectarea, prelucrarea plantelor medicinale și fructelor de pădure.

Produsele vegetale destinate circulației în rețeaua sanitară sînt aprobate de Ministerul Sănătății.

Distingem două feluri de produse: *oficinale* și *neoficinale*.

— Produsele vegetale oficinale sînt înscrise în Farmacopeea Română ediția a X-a. Monografiile acestor produse cuprind date privitoare la: denumire, definiție, principii active (minimum la %), descriere, reacții de identificare, condiții de puritate, determinare cantitativă și pentru unele, doze maxime și condiții de conservare. În general, produsele oficinale sînt înzestrate cu importante proprietăți terapeutice și sînt utilizate la prepararea diferitelor forme farmaceutice în oficiină, laboratoare de tehnică farmaceutică și industrie.

— Celalte produse vegetale cu proprietăți terapeutice folosite în industria farmaceutică sau sub formă de ceaiuri sînt neoficinale. Denumirea, descrierea și calitatea acestor produse sînt reglementate prin standarde de stat, norme interne sau fișe tehnice.

Controlul produselor vegetale. Se efectuează în laboratoarele întreprinderilor trustului PLAFAR, laboratoarele de controlul medicamentelor aparținînd oficiilor farmaceutice și Institutului pentru Controlul de Stat al Medicamentului și Cercetări Farmaceutice.

Analiza produselor vegetale se face conform normelor de calitate avizate de către ICSMCF.

Normele de calitate utilizate sînt: Farmacopeea Română ediția a X-a pentru produsele oficinale; Standarde tehnice de recepție pentru produsele vegetale folosite în sectoarele economiei naționale; Condiții tehnice de recepție pentru produsele vegetale prelucrate de o anumită unitate sau întreprindere; Fișe tehnice ale producătorului pentru unele produse de import care nu figurează în farmacopei.

Controlul produselor vegetale din import este efectuat numai de către ICSMCF.

Bibliografie

1. BUTNARU E. — Studiul conținutului în aflatoxine a unor produse vegetale medicamentose și a preparatelor obținute din acestea, Teză de doctorat, I.M.F. Iași, 1988.
2. COTRĂU M. — Ecologie umană, 1988, 28, 10.

3. BENECKE R., ENNET D., FRAUENBERGER H. — *Pharmazie*, 1987, 42 (12), 869.
4. KAMAL R., MANGIA M. — *Pharmazie*, 1987, 42 (5), 356.
5. BENECKE R., BROTKA J., WIJSBEER J., FRANKE J. P., BRUINE A. P., DE ZEEUW R. A. — *Pharmazie*, 1986, 41 (7), 499.
6. KEDZIA B. — *Herba polonica*, 1985, 31 (1-2), 83.
7. KEDZIA B., GRABOWSKA H. — *Herba polonica*, 1982, 28 (1-2), 61.
8. HÄNSEL R. — *Pharmazeutische Biologie-Allgemeiner Teil*, Springer Verlag, Berlin, 1980.
9. CIULEI I., SOMMER L., ISTUDOR V. — *Farmacognozie*, I.M.F. București, vol. I 1979.
10. HEGNAUER R. — *Dragoco report*, 1978, 24 (10), 203.
11. GRIGORESCU EM., STĂNESCU U. — *Farmacognozie I.M.F. Iași*, vol. I, 1974.

2. BIOSINTEZA PRINCIPIILOR ACTIVE IN PLANTE

Problema biosintezei unor substanțe dotate cu acțiune terapeutică, din componența drogurilor vegetale, a fost pusă încă de la sfârșitul secolului trecut de părintele farmacognoziei moderne, A. Tschirsch.

Calea de formare a acestor substanțe, care constituie principiile active ale drogurilor vegetale, a stîrnit o curiozitate legitimă din partea specialiștilor care întreprindeau studii de fitochimie. Nu numai dorința de a cunoaște natura chimică a principiilor active i-a atras pe fitochimiști ci și necesitatea de a afla soarta acestor substanțe în compoziția produselor și în general, a plantelor producătoare. De mult existau observații prețioase în legătură cu faptul că anumite substanțe din compoziția chimică a plantelor au o „istorie” proprie, înregistrînd transformări profunde în timpul vieții plantei.

Descoperirea tuturor transformărilor pe care o substanță activă le suferă de la apariția sa în metabolismul plantei și pînă la degradarea catabolică, furnizează informații valoroase pentru latura practică a farmacognoziei. Necesitățile de nutriție ale plantei în cultură, stabilirea momentului optim de recoltare a produsului vegetal, îmbunătățirea continuă a calităților speciilor producătoare de droguri vegetale, constituie tot atîtea obiective pe care le urmărim în studiile de fitochimie.

Stabilirea precursorilor chimici care conduc la biosinteza principiilor active furnizează indicații pentru realizarea celor mai adecvate condiții de viață ale plantei, pentru ajutorarea acesteia cu substanțe nutritive care favorizează formarea precursorilor.

Identificarea și determinarea cantitativă a principiilor active de-a lungul întregii perioade de vegetație a plantei, conduc la aflarea timpului, sau a fazei de dezvoltare, în care biosinteza lor înregistrează valorile maxime. Acest fapt dă posibilitatea elaborării celor mai eficiente măsuri privind recoltarea produselor vegetale.

În sfîrșit, cunoscînd căile de formare a principiilor active, dar și procesele chimice care conduc la degradarea lor în metabolismul general al plantei, dau posibilitatea elaborării unor măsuri organizatorice pentru ca, în timpul conservării, calitatea produselor vegetale să rămînă la valori cît mai înalte.

Toate acestea, pe lîngă studiile de biochimie pură, au făcut ca la ora actuală să se cunoască, cu suficientă certitudine, căile de formare a multora dintre principiile active sau grupuri de principii active, ca parte integrantă a metabolismului vegetal.

Datele obținute s-au dovedit de o importanță covârșitoare atât pentru fundamentarea teoretică a farmacognoziei moderne, cât și pentru practica farmacognostică. Pe baza acestor date au rezultat nenumărate aplicații practice privind îmbunătățirea calității produselor vegetale sau obținerea principiilor active ca substanțe medicamentoase în stare pură. De asemenea, una din disciplinele care au avut de beneficiat, în cea mai mare măsură, de pe urma studiilor de biochimie vegetală a fost chemotaxonomia.

Ramură recentă a sistematicii vegetale, chemotaxonomia dă posibilitatea, pe baza determinării caracterelor biochimice și a liniilor predominante de metabolism, de a obține informații prețioase privind descoperirea de noi plante dotate cu activitate terapeutică importantă sau necesare industriei de medicamente, ca materie primă.

Cunoscând o serie de mecanisme biochimice prin care se ajunge la principii active, sau care permit transformarea comodă a unor substanțe greu de atacat prin mijloacele chimiei clasice, a căpătat tot mai multă importanță, în ultimul timp, capacitatea biosintetizantă a microorganismelor. Este suficient să amintim despre încercările din anii de după război, în legătură cu prepararea în mediu fermentativ a alcaloizilor din cornul de secară sau despre transformarea unor steroizi vegetali în hormoni, cu ajutorul microorganismelor (bacterii sau ciuperci).

Iată deci rezultatele la care au condus descoperirile privind biosinteza substanțelor de origine vegetală, importanța lor practică pentru producția de medicamente și de aici, modul cum au îmbogățit ele conținutul farmacognoziei.

După cum farmacognozie clasică („materia medica“) se baza exclusiv pe morfologia și anatomia vegetală, farmacognozia modernă nu mai poate fi înțeleasă fără aportul substanțial al biochimiei vegetale, accentuăm, încă odată, atât pentru fundamentarea teoretică cât și pentru aplicabilitatea sa.

Noțiunea de metabolism vegetal. Prin metabolism vegetal nu înțelegem neapărat o entitate precis delimitată ci, mai curînd, un anumit domeniu din intimitatea materiei vii, macroscopic reprezentată prin organismele vii. Metabolismul reprezintă modul de existență al materiei vii, fiind guvernat de legi generale, valabile în totalitate și nediferențiate pentru ceea ce în mod obișnuit considerăm și împărțim în regnul animal și cel vegetal.

Este foarte drept că plantele se deosebesc profund și caracteristic de organismele animale, îndeosebi în cadrul unităților lor sistematice extreme, cel mai mult evolute, dar aceasta nu are o prea mare însemnătate din punct de vedere al metabolismului. Legile generale care stau la baza acestuia nu neagă existența aspectelor specifice rezultate în urma procesului de evoluție, după cum aspectele specifice, pentru unități sistematice, cât de mari sau oricît de mici, nu sînt posibile decît în cadrul legilor generale.

Organismele vii sînt formate din celule, celulele din membrană, protoplasmă și nucleu, și în acest cadru structural se desfășoară fenomenul viață, ca urmare a metabolismului. Acesta constă, în primul rînd, din transformările principiilor imediate, protide, glucide și lipide.

În definitiv, cele trei grupe de substanțe de bază ale materiei vii reprezintă noțiuni cvaziartificial și didactic alcătuite, pentru că, în cadru

metabolismului și al structurilor celulare, ele nu sînt absolut compartimentate.

O noțiune, după părerea noastră tot așa de didactică constituită, este cea de „metabolism secundar“, dar care din punct de vedere practic, pentru o mai lesnicioasă înțelegere a secvențelor metabolismului ca și al modalității de reprezentare a sa, este de o mare utilitate.

În sfîrșit, deoarece unitatea metabolismului, concomitent și în toate compartimentele sale, nu poate fi în mod global reprezentată, sîntem siliți a recurge la reprezentări grafice — sub formă de scheme sau succesiuni de formule chimice — pentru a înțelege sau demonstra desfășurarea metabolismului. În această idee, redăm alăturat (fig. 1), spre a delimita ceea ce înțelegem prin metabolism vegetal, schema elaborată de P. Sitte.

Vorbind, în general, de metabolismul vegetal ne gîndim, în primul rînd, la plantele cu clorofilă (autotrofe), dar regnul vegetal cuprinde și numeroase plante heterotrofe, unele din ele prețioase producătoare de principii active. Deoarece însă, astfel de substanțe sînt cel mai adesea componente ale unor secvențe metabolice existente atît în cadrul metabolismului plantelor autotrofe cât și al celor heterotrofe, nu vom face distincție, din acest punct de vedere, între cele două tipuri de plante. De altfel, astfel de plante se diferențiază între ele, în esență, după natura materiei prime pe care o prelucreză în vederea satisfacerii necesităților lor metabolice.

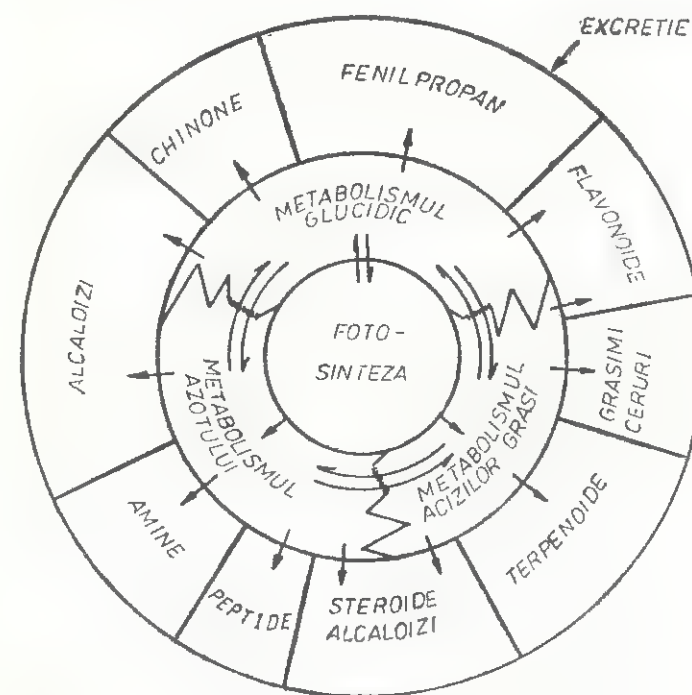


Fig. 1. — Schema metabolismului plantelor

Plantele autotrofe folosesc materie anorganică, sub formă de dioxid de carbon și apă, pe care le transformă în substanțe organice necesare metabolismului, pe când cele heterotrofe folosesc materia organică formată prin descompunerea altor organisme vii, după ce au murit. Astfel de organisme moarte pot fi atât plante cât și animale.

Rezultă deci că, în ultimă instanță, originea oricărei substanțe organice naturale, se raportează la sinteza primară a plantelor autotrofe, singurele care au capacitatea de a realiza transformarea dioxidului de carbon și a apei în compuși organici.

Capacitatea celulei care se hrănește autotrof este deosebit de mare în privința posibilităților de prelucrare biochimică, deoarece în anumite condiții celulele autotrofe se pot hrăni și heterotrof. În culturile de țesuturi sau de celule, fragmente de organe din plantele autotrofe trăiesc și proliferază pe medii sintetice, cu componență organică și în absența clorofilei.

Mai simplă și mai puțin evoluată funcțional decât celula animală, celula vegetală are, în schimb, o remarcabilă capacitate biosintetizantă. În lumea plantelor, nu sînt rare cazurile cînd producerea unui anumit metabolit de către țesuturile acestora are loc cu randamente foarte înalte. Multe sectoare de producție își datorează existența tocmai capacității biosintetizante deosebite a celulei vegetale. Dacă organismele animale sînt furnizoare, în primul rînd, de substanță proteică și în mai mică măsură de lipide, organismele vegetale excelează ca furnizoare de glucide și lipide și nu rareori anumite categorii de materiale vegetale sînt utilizate și ca masă proteică (drojdiile, soia, furajele proteice etc.). Tot atât de importante sînt însă și alte grupe de substanțe obișnuite din plante și printre care cele medicamentoase nu sînt plasate tocmai pe ultimul loc.

Principiile active, metaboliți. O problemă la care se va reveni adeseori este aceea a considerării unor substanțe active farmacodinamice, larg utilizate în terapeutică, ca metaboliți ai organismelor vegetale, sau mai corect spus desprinderea din cadrul lor natural, al metabolismului vegetal, a anumitor metaboliți și considerarea lor ca o categorie artificial alcătuită, a principiilor active din plante.

În practica farmaceutică se consideră că unele substanțe medicamentoase de origine vegetală sînt substanțe specifice anumitor plante, categorii chimice bine structurate (substanțe cu structură antrachinonică, alcaloizi, glicozide cardiotonice etc) și pe care plantele le sintetizează aproape în mod cu totul diferențiat. Această concepție greșită a existat chiar și în botanică și în lucrările mai vechi nu rareori se citează ca un caracter specific, al unei anumite unități sistematice, existența unei substanțe care este totodată și principiu activ. Abia destul de recent, biochimia vegetală și îndeosebi chemotaxonomia au pus lucrurile la punct arătînd că aceste substanțe principii active erau substanțe fiziologic normale în organismul speciilor respective și nicidecum particularități al căror rost nu putea fi înțeles. Ne-am referi la exemplul berberinei care, prin culoarea sa galbenă aurie, constituie elementul caracteristic al speciei *Berberis vulgaris*.

Astăzi, chemotaxonomia consideră berberina ca un caracter biochimic și din vechea familie *Ranunculaceae*, sistematica vegetală actuală a desprins familia *Berberidaceae*, pe baza existenței într-un număr mare de specii, filogenetic înrudite, a berberinei.

Exemple de acest fel sînt numeroase și s-au înmulțit atunci cînd studiile de fitochimie au căutat să scoată în evidență rolul pe care unele substanțe, farmacodinamice active, îl au în organismul vegetal producător. Nu s-a obținut un răspuns la toate întrebările puse, dar s-au clarificat foarte multe lucruri necunoscute sau foarte confuze, în trecut. Mai mult, după ce unele mecanisme biochimice au fost bine cunoscute în domeniul plantelor, prin extrapolare s-a constatat că, cel puțin în linii mari, ele se desfășoară după același sistem și în organismele animale.

Sistemul de oxido-reducere celulară la care iau parte flavonoidele și acidul ascorbic și care a fost pus în evidență mai întîi în plante de către Szentgyörgyi, se petrece în mod aproape identic și în celula animală, în cadrul relației biochimice vitamină P-vitamină C.

Din exemplele expuse se poate trage o concluzie în legătură cu relația dintre cele două categorii, principiu activ metabolit vegetal \longleftrightarrow principiu activ farmacodinamic față de organismul animal. În unele cazuri activitatea sau rolul metabolic al substanței considerate poate să fie aceeași și în organismul animal și cel vegetal. Este cazul flavonelor care cel puțin în mecanismele de oxido-reducere celulară par să se comporte asemănător în cele două regnuri. În mod analog poate fi considerat acidul ascorbic.

De cele mai multe ori însă „principiile active” din plante au un anumit rol în organismul vegetal (și care cel mai frecvent nu este încă bine sau chiar deloc cunoscut) pe cînd acțiunea farmacodinamică se referă la mecanisme biochimice cu totul diferite. Se explică acest lucru prin faptul că în organismul animal aceste principii active acționează asupra unor sisteme care nu există sau nu au un corespondent în organismul vegetal așa cum ar fi, bună oară, sistemul nervos. La ora actuală, se cunosc o serie de substanțe, utilizate în terapeutică, care au proprietatea de a activa ca neurotransmițători la nivelul unor receptori ai organismului animal, prin proprietățile lor de liganzi, dar fără a se cunoaște o calitate cît de cît asemănătoare în organismul plantei.

În legătură cu această problemă există un lucru care ar putea să pară încă hazardat, dar care, totuși, nu trebuie să scape atenției. Este vorba de folosirea organismelor vegetale (cu toată nepotrivirea lor morfologică cu cea a animalelor) ca teste pentru determinarea unor acțiuni farmacodinamice pentru caracterizarea sau dozarea medicamentelor. Au fost puse deja la punct metode pentru determinarea activității antimicotice a medicamentelor, folosind ca test celula vegetală, pentru testarea substanțelor analgezice, a unor tenside, pentru stabilirea unei anumite toxicități, înainte ca aceasta să fie determinată pe animal.

Atît timp cît aceste metode se referă la anumite legi generale ale materiei vii, cum ar fi influențarea mitozei în cazul substanțelor antimicotice, celula vegetală poate fi utilizată în mai mare măsură, în cercetările de farmacodinamie, cel puțin ca sistem de preselecție al substanțelor medicamentoase. În acest sens, culturile de țesuturi și celule vegetale pot să joace un rol important în farmacodinamia viitoare. Deysson a recomandat, la un moment dat, ca orice substanță medicamentoasă să fie testată pe celula vegetală, înaintea încercărilor pe animale de laborator.

Ordinea formării și locul ocupat de diversele grupe de principii active în metabolismul vegetal

Considerînd ca un schelet al metabolismului vegetal secvența *Ciclul fotosintezei* → *Acidul piruvic* → *Acetil-coenzima A* → *Ciclul Krebs*, se poate încerca o ierarhizare a diferitelor grupuri de substanțe fiziologic active în biochimismul plantelor. Ținînd cont de modul de biosinteză al diferitelor grupuri de substanțe de origine vegetală, așa cum sînt cunoscute în prezent, se poate imagina o astfel de schemă, teoretic, dar numai pentru înțelegerea didactică a apariției diferitelor grupuri de substanțe. Așa cum s-a mai arătat, în realitate nu există o stratificare categorică a diferitelor procese biochimice, ci ele se desfășoară concomitent și pe toate etajele metabolismului, conform necesităților fiziologice ale plantei.

Totuși, pentru justificarea ordinii în care vor fi prezentate biosintezele diferitelor grupuri de principii active, redăm schema din figura 2.

2.1. Biosinteza unor glucide rezultate din procesul de fotosinteză

2.1.1. Biosinteza ozelor simple

Oza principală, rezultată din reacțiile ciclului fotosintezei este fructoza, sub forma esterului său 6-fosforic (esterul Neuberg). Aceasta este utilizată în metabolismul plantei, ca materie primă pentru sinteza altor glucide necesare proceselor sale fiziologice. Ea poate fi convertită în alte hexoze, unele din ele larg răspândite în plante altele, dimpotrivă, strict specifice unor taxoni vegetali. Ea poate fi degradată la oze mai simple sau, din contră, poate servi la sinteza poliholozidelor și a coloizilor ozogeni.

Oricare ar fi însă reacția la care iau parte, atât fructoza cît și alte oze, acestea sînt mai întîi activate sub formă de esteri fosforici. Este cunoscut că agentul de fosforilare este același ATP care își schimbă unul din radicalii fosforil conform reacției:



Ca să fie posibile reacțiile amintite mai este nevoie ca ozele, astfel fosforilate, să fie transportate de pe un substrat pe altul pentru a fi puse în contact cu enzime, mai mult sau mai puțin specifice, care catalizează reacțiile respective. Transportul lor este favorizat de combinația cu unele nucleotide, dintre care cel mai frecvent întâlnit în metabolismul glucidic, este uridindifosfonucleotidul (UDP).

Se cunosc însă combinații și cu alte nucleotide ca acizii adenzin-difosforic, guanozindifosforic, citidindifosforic.

Pentru formarea combinațiilor nucleotidice ozele pot fi angajate fie ca atare, fie sub formă fosforilată. Când oza simplă intră în combinație, are loc mai întâi fosforilarea sub acțiunea UTP, conform schemei de mai jos:



După fructoză, oza cea mai larg răspândită și tot atât de utilizată și în alte reacții metabolice ale organismului vegetal, este glucoza. Aceasta

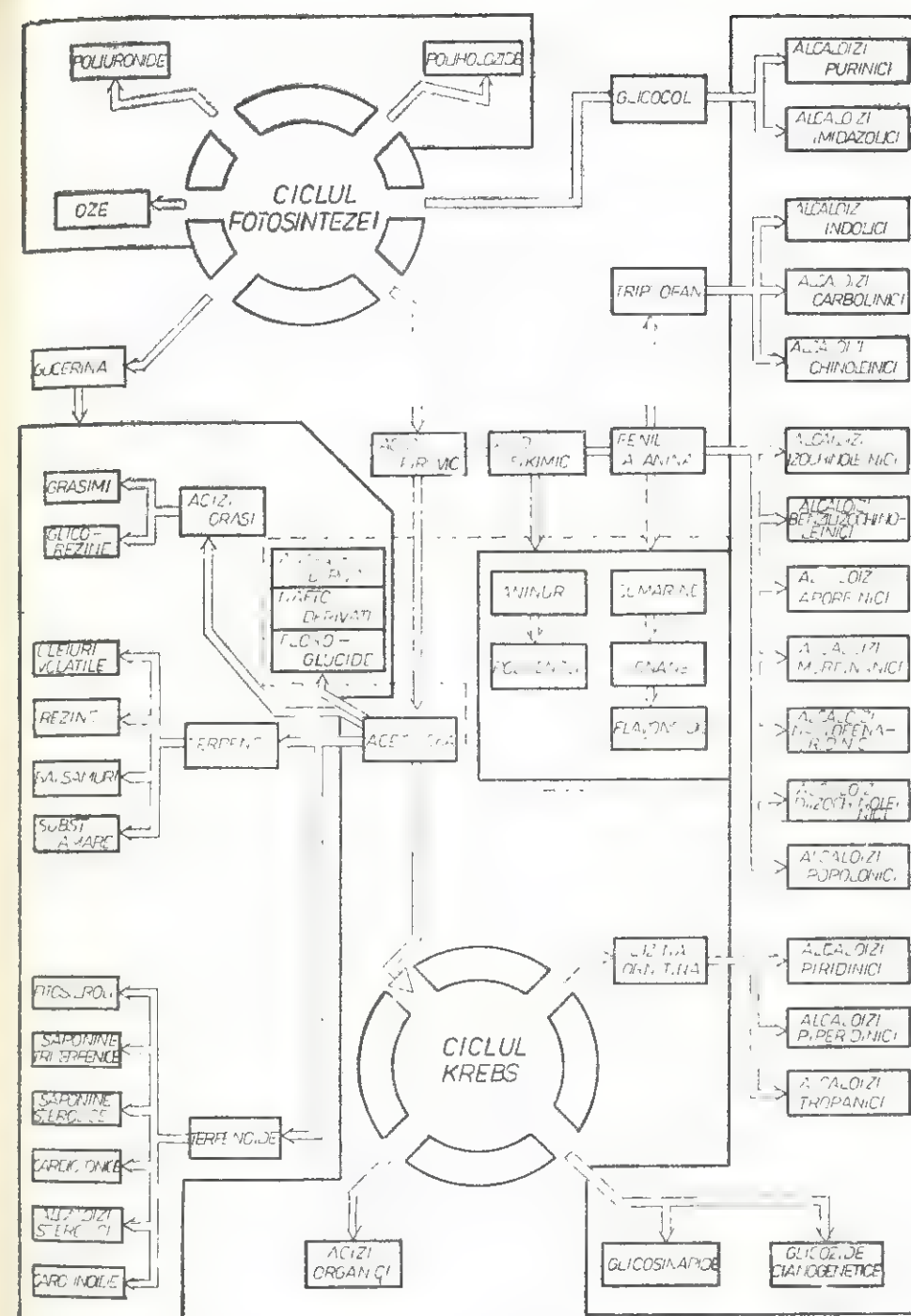
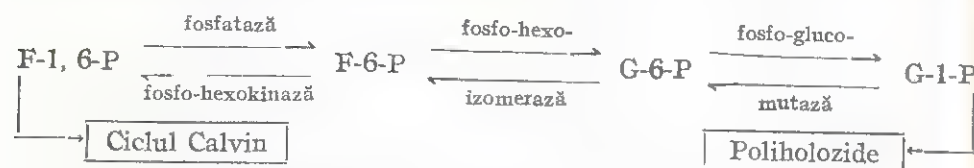


Fig. 2 — Biosinteza unor principii active

se formează din F-6-P (din ciclul lui Calvin) după o schemă care cuprinde lanțul principalelor hexoze fosforilate.



F-1, 6-P: 1,6-difosfo-fructoză (esterul Harden-Young);

G-6-P: 6-fosfo-glucoză (esterul Robinson);

G-1-P: 1-fosfo-glucoză (esterul Cori).

În mod obișnuit, deși servește ca monedă de schimb, fructoza se găsește în cantități relativ mici în plante, cu unele excepții, deoarece, odată formată în procesul asimilației dioxidului de carbon se transformă în glucoză. Această izomerizare a fructozei în glucoză face ca majoritatea substanțelor glucidice utilizate în farmacie să fie derivați sau polimeri ai glucozei. Izomerizarea de care vorbeam se produce între esterii 6-fosforici ai celor două oze, fiind catalizată de o fosfohexoizomerază.

Fructozo-6-fosfatul (esterul Neuberg) își lărgeste ciclul furanozic la un ciclu piranozic, cu înglobarea concomitentă a alcoolului primar în ciclul nou format. Ia naștere glucozo-6-fosfatul (esterul Robinson) care comutează linia cetozelor pe cea a aldozelor, mai reactive și mai proprii organismului.

Mai departe, fosfoglucomutaza catalizează trecerea G-6-P în G-1-P (esterul Cori) care este apoi utilizat în alte reacții metabolice. (fig. 3).

În sfârșit, G-1-P formează în prezența UTP (acidul uridintrifosforic) combinația nucleotidică UDPG (uridin difosfoglucoza), combinație foarte maleabilă și care se pretează unei întregi serii de transformări.

În primul rând, UDPG se poate epimeriza, printr-o inversie Walden, la alte hexoze ca galactoză sau manoză, oze întâlnite în numeroase combinații naturale cu acțiuni farmacodinamică și care se formează ca în fig. 4.

Tot sub formă nucleotidică, ozele de mai sus, odată formate, pot fi oxidate la acizi uronici corespunzători, atât de răspândiți în plante, îndeosebi sub formă de polimeri. Pentru aceasta, UDPG este oxidată de către o dehidrogenază și în prezența NAD, la un AUDPG (acid UDPG-glucuronic) și care, mai departe este hidrolizat la acid glucuronic liber,

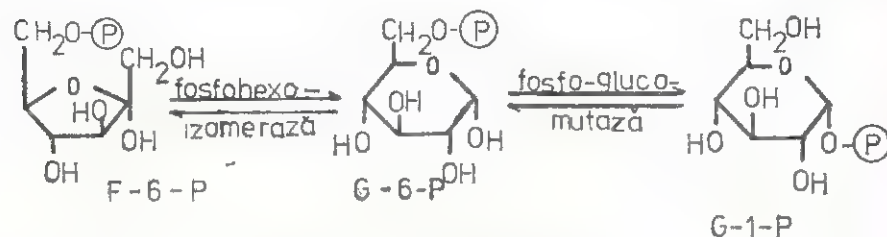


Fig. 3. — Formarea glucidelor

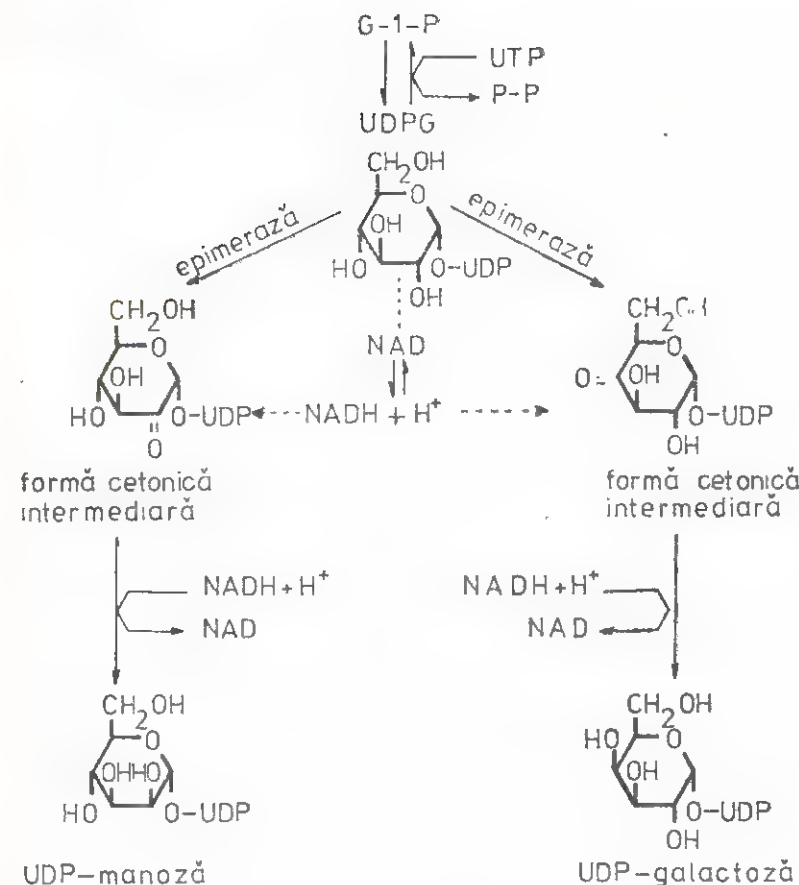


Fig. 4. — Convertirea glucozei în manoză și galactoză

de către o glucuroniltransferază. De aceeași manieră se va forma și acidul galacturonic sau manuronic (fig. 5.).

În sfârșit, cei trei acizi uronici pot, sub acțiunea unei enzime decarboxilante să-și reducă molecula cu un atom de carbon, trecând în pentozele corespunzătoare (fig. 6).

Importante pentru terapeutică sînt și unele metil-pentoză prin faptul că le întâlnim atât în structura unor glicozide, foarte active, cît și în compoziția macromoleculelor care sînt coloizii ozogeni și glicorezinele. Ne referim în primul rînd la ramnoză și fucoză, ca fiind mai des întîlnite.

Ramnoza se formează prin reducerea oxidrilului de la C6, ceea ce justifică mai bine considerarea sa ca o desoxihexoză decît o metilpentoză. În primul rînd, se produce deoxigenarea alcoolului primar de la C6 al UDP-glucozei, concomitent cu dehidrogenarea oxidrilului de la C4. Se formează deci ca intermediar, sub acțiunea NAD, o desoxicetohexoză (fig. 7). Prin hidrogenarea funcției cetonice și inversia stereozomeriei la carbonii C3 și C5 se obține, în final, ramnoza (W.Z. Hassid, 1967).

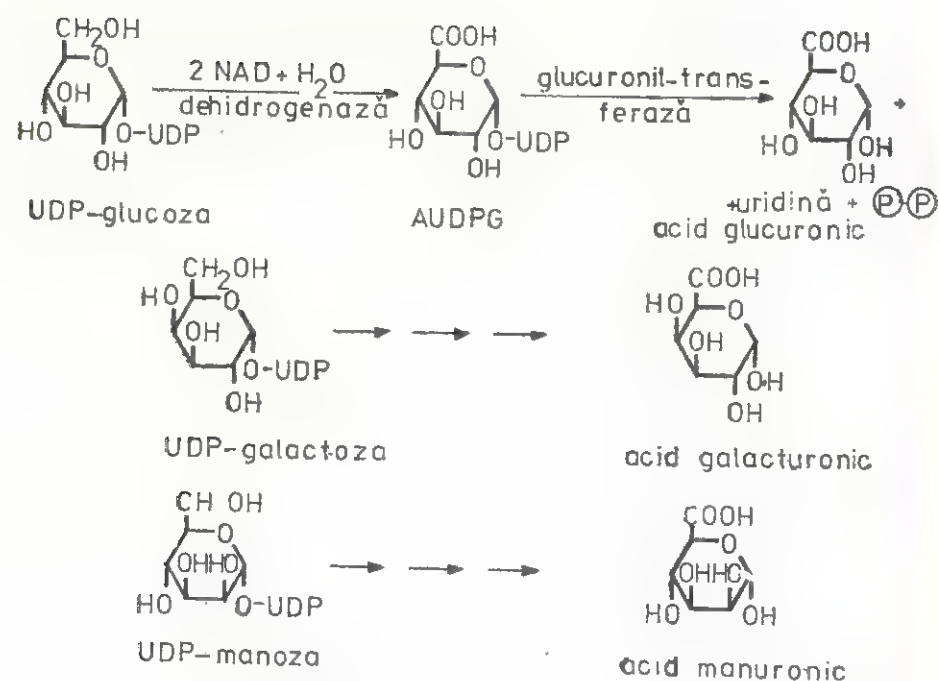


Fig. 5. — Formarea acizilor uronici

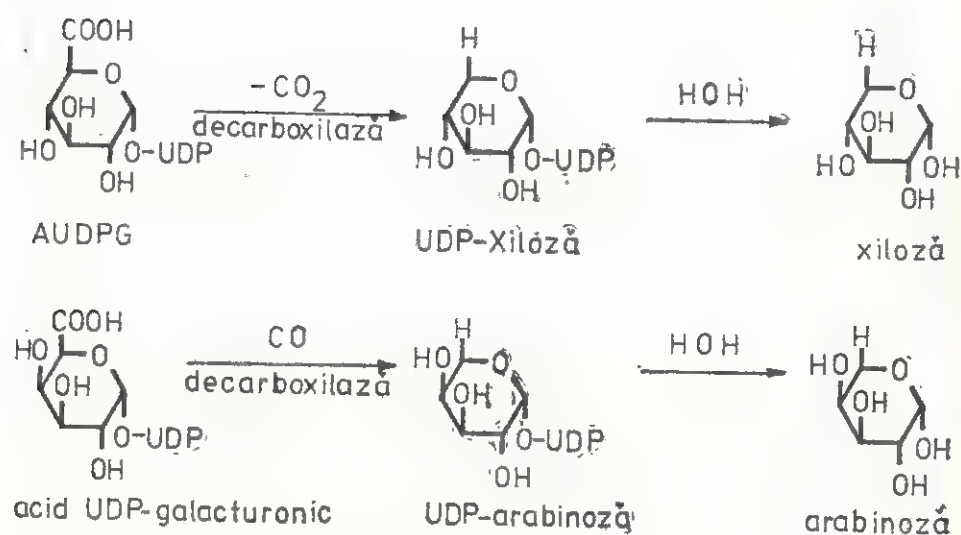


Fig. 6. — Formarea dezoxihexozelor

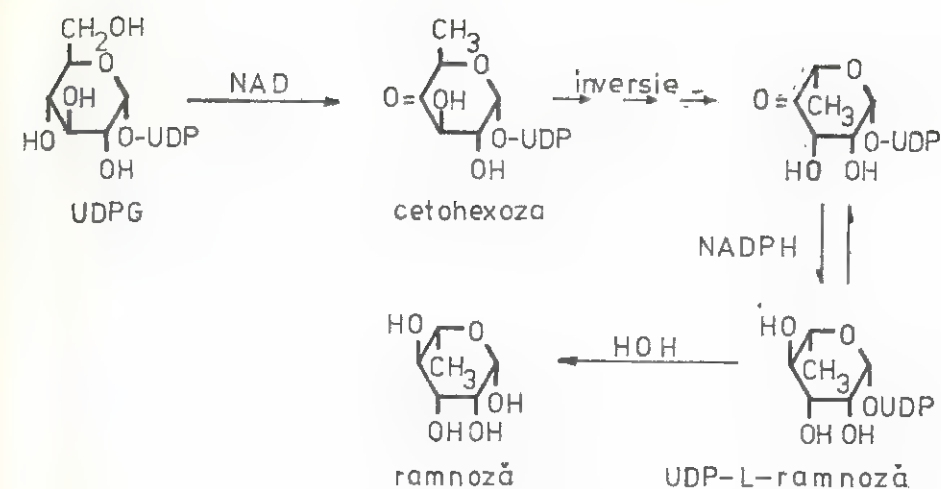


Fig. 7. — Biosinteza ramnozei

Fucoza, foarte răspândită în poliuronidele algelor brune se formează aproximativ după același mecanism. GDP-manoza, formată din UDPG, trece prin aceleași forme intermediare de desoxihexoză și cetohezoza care, în urma hidrogenării și inversiei la C3 și C5, conduce la GDP-L-fucoză (guanozindifosfofucoză).

Oricare ar fi transformarea, trebuie să menționăm că reacțiile descrise mai sus sînt reversibile și stoechiometrice, echilibrul realizîndu-se conform legii maselor. Îndeosebi șirul de reacții prezentate la formarea acidului corismic poate fi luată ca bază a acestui sistem. Pe măsură ce

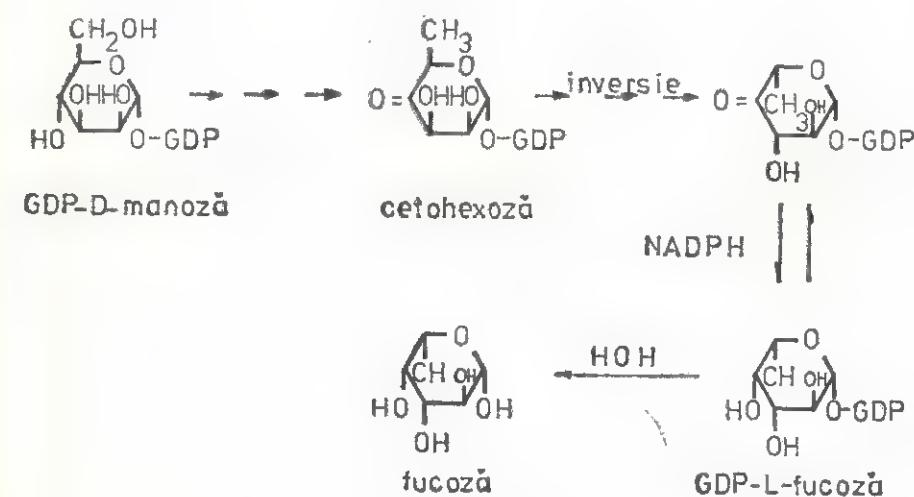


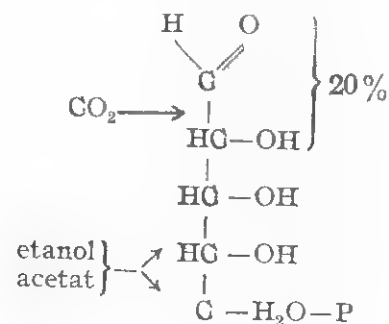
Fig. 8. — Biosinteza fucozei

G-1-P este consumată în sinteza altor oze, o cantitate echivalentă de G-6-P, respectiv F-6-P din F-1, 6-P, sînt transformate pentru restabilirea echilibrului. Atît timp cît ciclul fotosintezei funcţionează, prin formarea F-1, 6-P va fi alimentată şi rezerva de G-1-P. În acest fel planta îşi poate sintetiza tipurile şi cantităţile necesare de oze, atît pentru diverse procese fiziologice cît şi pentru depunerile de rezervă. Astfel, în timpul activităţilor fiziologice intense (dezvoltare, înflorire, procesele sexuale) se vor sintetiza mai ales oze şi oligozide simple, pe cînd spre sfîrşitul fructificării, sau în general al perioadei de vegetaţie, se vor depune macromolecule ozidice, în organele de rezervă.

În afara acestui sistem, organismele vii, atît animale cît şi vegetale, folosesc şi alte sisteme metabolice pentru biosinteza îndeosebi a pentozelor (vezi ciclul citratului şi al glioxilatului).

Clostridium kluyveri sintetizează însă oze din etanol, acetat şi bicarbonat (respectiv CO_2).

Riboza, pentoza atît de esenţială necesară pentru structura materiei vii se formează pe această cale. În biosinteza acesteia atomii de carbon C4 şi C5 provin exclusiv din etanol şi acetat, C3 aproape 100% din CO_2 , iar C1 şi C2 20% din CO_2 . Acest sistem exclude formarea ribozei prin participarea citratului şi glioxilatului (K. Decker şi col., 1966).



2.1.2. Biosinteza ozidelor

Se numesc ozide combinaţiile glicozidice rezultate din legarea eterică, prin intermediul oxidrilului glicozidic, a două sau mai multe molecule de oză. Cînd numărul ozelor creşte foarte mult în structura polimerului, macromoleculele formate capătă proprietăţi coloidale şi se numesc coloizi ozogeni. Schematic, în fig. 9 este redată filogenia glucidelor, în scopul unei imagini mai clare a capitolelor ce urmează.

Cele mai simple ozide sînt, deci, diholozidele care pot să fie omogene sau mixte. Printre cele mai răspîndite diholozide omogene se numără maltoza, celobioza, genţiobioza, trehaloza, care se pot forma, ca şi cele mixte, de altfel, cel puţin în trei moduri diferite, după forma ozelor care se condensează.

a. Dintr-o oză fosforilată şi una nefosforilată sub acţiunea unei ozid-fosforilaze: (fig. 10).

Legătura glicozidică se stabileşte, în acest caz, în poziţiile 1-4.

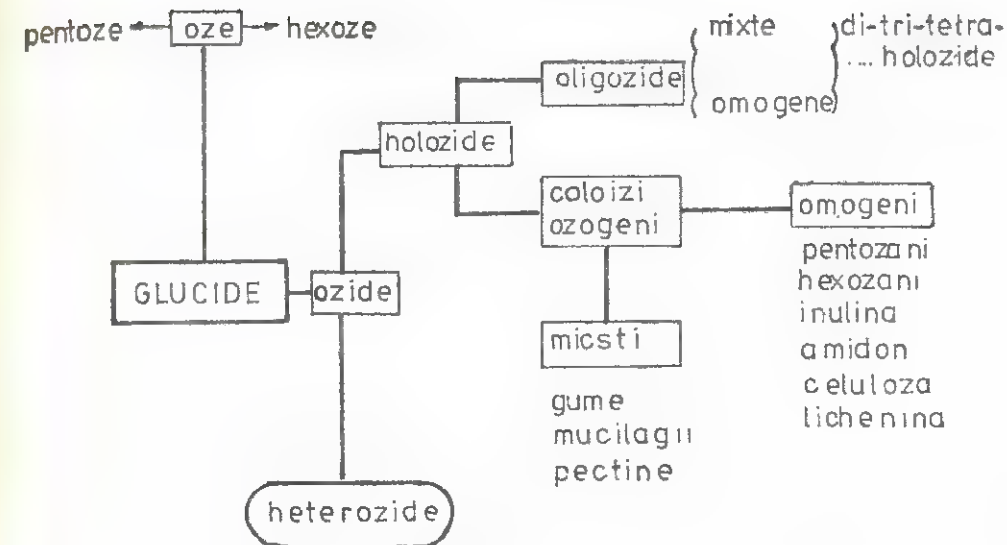


Fig. 9. — Clasificarea glucidelor

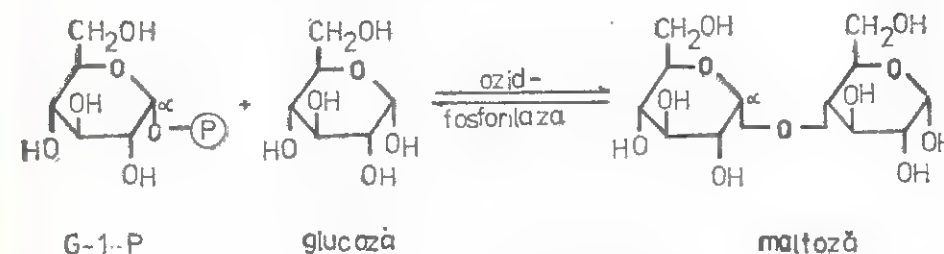


Fig. 10. — Formarea maltozei

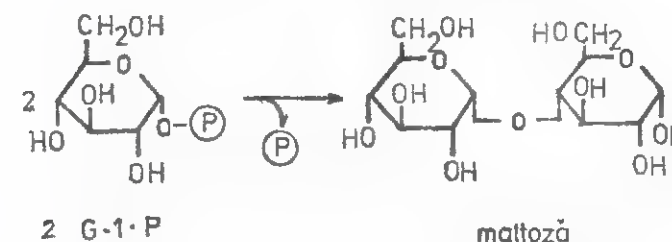


Fig. 11. — Formarea maltozei din două oze fosforilate

b. Prin cuplarea a două oze fosforilate: (fig. 11)
Maltoza reprezintă, de fapt, monomerul amidonului.

c. Dintr-o nucleotidozidă cu o oză simplă sau, asemănător cazului de mai sus, din două combinaţii nucleotidice ale aceleiaşi oze sau a unor oze diferite: (fig. 12)

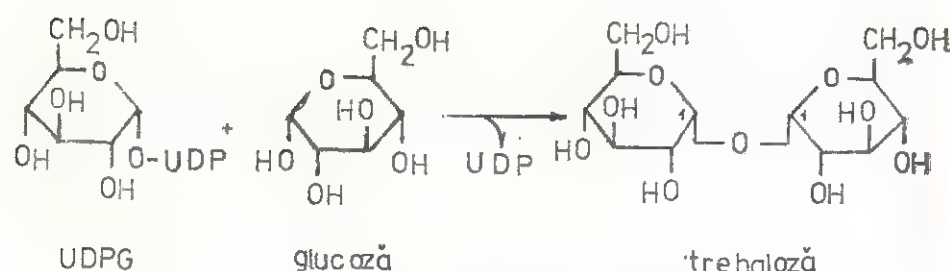


Fig. 12 — Formarea trehalozei

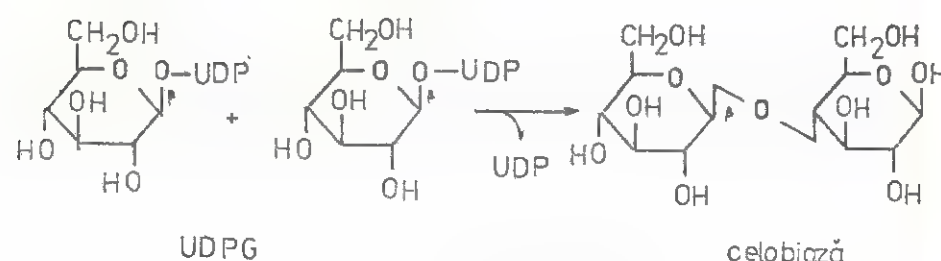
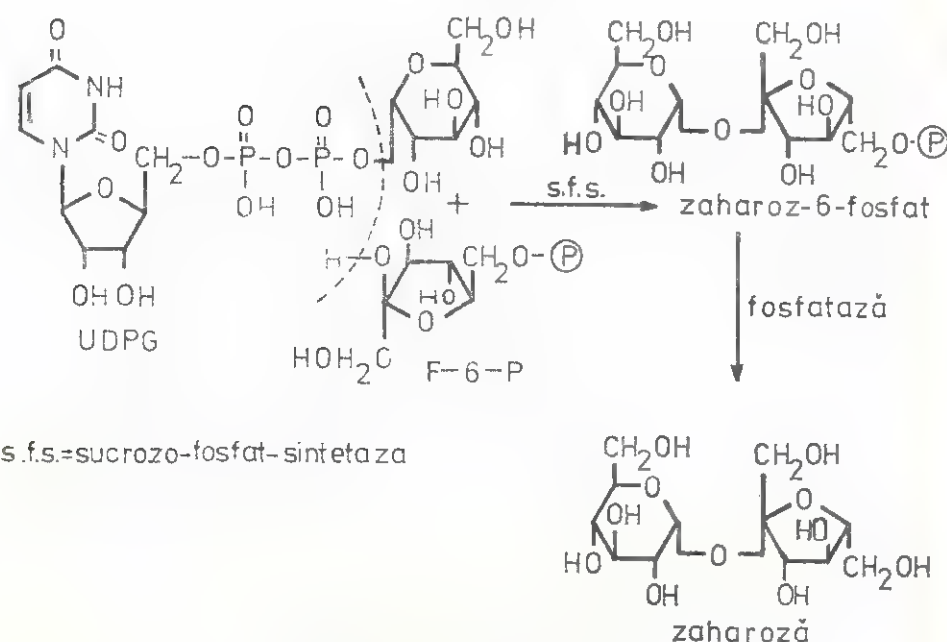


Fig. 13 — Formarea celobiozei



s.f.s.=sucrozo-fosfat-sintetaza

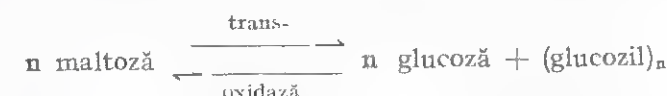
Fig. 14 — Sinteza zaharozei

Trehaloza poate fi întâlnită în glicolipidele bacilului Koch.

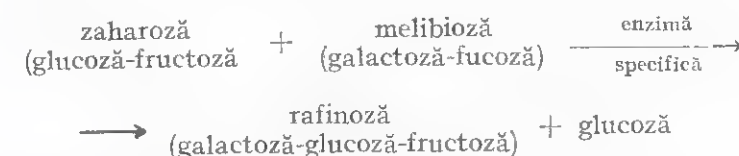
Mai puțin răspândită ca celelalte diholozide omogene, trehaloza posedă cele două molecule de glucoză legate printr-o legătură diglicozidică, spre deosebire de maltoză unde legătura este monoglicozidică. Celobioza este și ea destul de răspândită, tot ca monomer, dar de data aceasta al unei alte poliholozide și anume al celulozei. Spre deosebire de maltoză, celobioza este formată din două molecule de β -glucoză legate în 1-4, monoglicozidic.

Diholozida care se găsește cel mai larg răspândită, în stare liberă în plante, este zaharoza sau sucroza. Ea este formată dintr-o moleculă de α -glucoză și una de β -fructoză. Este sintetizată în plante prin condensarea unei molecule de UDPG cu F-6-P, sub acțiunea unei enzime glicozidante, sucrozofosfatsintetaza, conform reacției.

d. Un sistem de biosinteză al holozidelor, care poate fi comparat cu o reacție de dublu schimb, este cel de transglicozidare. Au fost identificate specii de plante superioare, ca și unele bacterii care sînt capabile să metabolizeze maltoza și zaharoza prin transglicozidare. Astfel, prin sciindarea maltozei se formează, alături de ozele componente și un polizaharid cu greutate moleculară mai mult sau mai puțin ridicată:



sau, spre exemplu, formarea rafinozei din zaharoză și melibioză:



De altfel, sinteza zaharozei exemplificată în schema nr. 7 reprezintă tot o reacție de transglicozidare.

e. Diholozide, ca și alte holozide cu un număr nu prea mare de oze în moleculă, se pot forma însă și prin hidroliza enzimatică a unor poliholozide, îndeosebi coloizi ozogeni:



2.1.3. Biosinteza amidonului

Tot printr-o reacție de transglicozidare se admite că are loc și sinteza amidonului, prin fixarea unei molecule de glucoză, activată sub formă de UDPG, la un acceptor alcătuit dintr-un polimer glucanic, de tip dextrină și care, pe această cale, fixează noi molecule de glucoză, lungind catena (M.A.R. De Fekete și col., 1960, 1961):



UDPG¹⁴C marcată, administrată plantelor de experiență, se acumulează în amidon. Un extract vegetal de UDPG formează produși poliholozidici, insolubili în apă, nehidrolizabili cu β -amilază (De Fekete, 1960).

Leloir și colaboratorii săi au stabilit că amilaz-sintetaza este aceea care dirijează formarea legăturilor α -glicozidice în 1—4. Totodată, s-a mai stabilit că un rol tot atât de important, în sinteza amidonului, îl are nu numai UDPG ci și o altă combinație nucleotidică a glucozei, ADPG (adenozindifosfoglucoza), care se formează conform reacției:

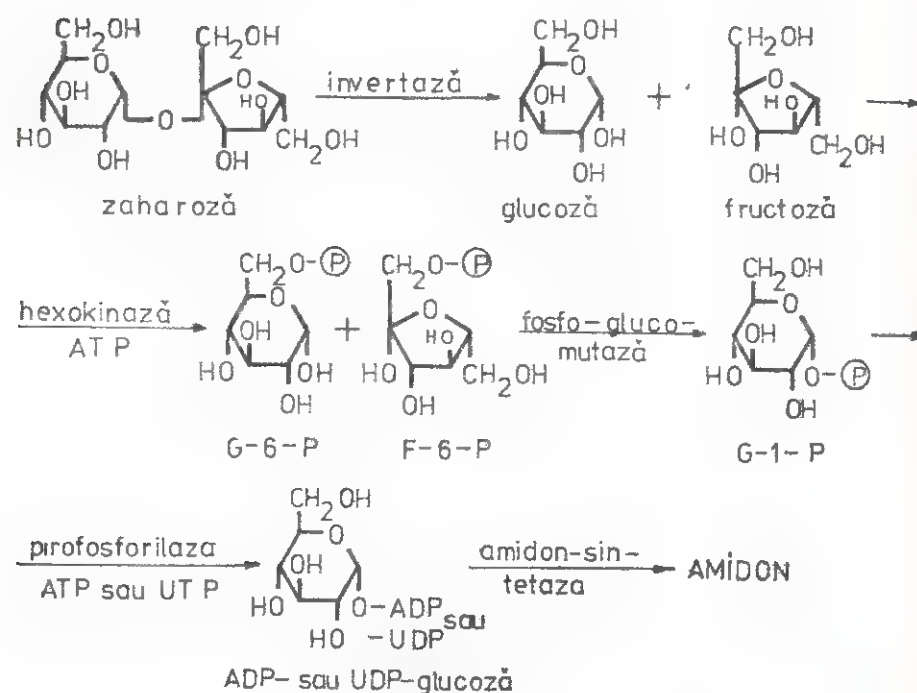
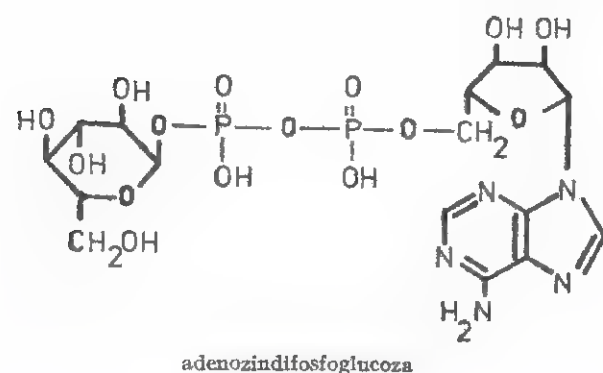


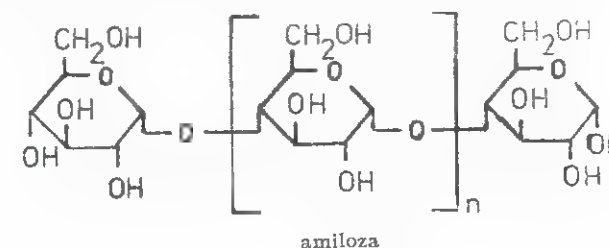
Fig. 15 — Biosinteza amidonului din zaharoză



Cum în urma procesului de fotosinteză din plante, hexozele sînt conduse pînă la stadiul de zaharoză, aceasta constituie cel mai adesea materia primă din care este biosintetizat amidonul.

Numeroase lucrări, care au folosit hexoze marcate cu ^{14}C , au fost efectuate pe grâu, porumb, orez, fasole, cartof. În procesul formării granulelor de amidon în cloroplaste, zaharohza este mai întîi scindată în ozele componente care, după fosforilare, sînt activate sub formă de UDPG sau ADPG. O amidon — sintetază le condensează apoi în macromolecule de amidon (T. Akazava, 1968) (1):

După structura amidonului ar trebuie ca formula brută să fie considerată $(C_6H_{11}O_5)_n$, dar la cele două capete ale lanțului glucidic prima moleculă va posedă un OH, iar ultima moleculă un hidrogen în plus. Ca atare, cel puțin formula amilozei, care posedă o catenă lineară, ar trebui scrisă astfel:



Se consideră totuși că monomerul amidonului, care conform structurii de mai sus este deci un policondensat (20), nu este glucoza așa cum ar părea, ci maltoza, deoarece la hidroliza sa de către β -amilază, aceasta desprinde, începînd de la capetele catenei, molecule de maltoză și nu de glucoză (T. Murata și col., 1964) (31) (fig. 16).

2.1.4. Biosinteza inulinei

Inulina este un polifructozan, tipic familiei *Compositae*. Ea se formează în plante printr-un proces de transfructozidare continuă, în care este utilizată drept precursor zaharoza. Cercetări cromatografice au arătat că în conținutul inulinei se află și un procent de 3% glucoză, ceea ce presupune că la prima reacție de transfructozidare, acceptorul fiind molecula de zaharoză, unul din capetele moleculei de inulină va fi format din glucoză. Calea metabolică de formare a inulinei ar putea fi următoarea: (fig. 17).

Numărul de molecule de fructoză poate fi atât de mare încît poate să confere inulinei o greutate moleculară de circa 5000.

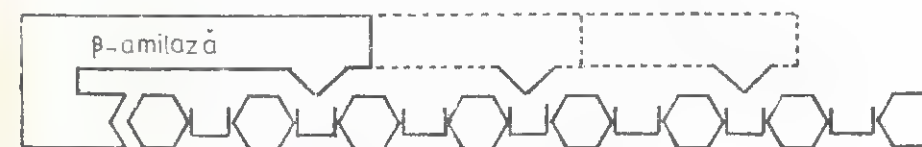


Fig. 16 — Hidroliza amilozei

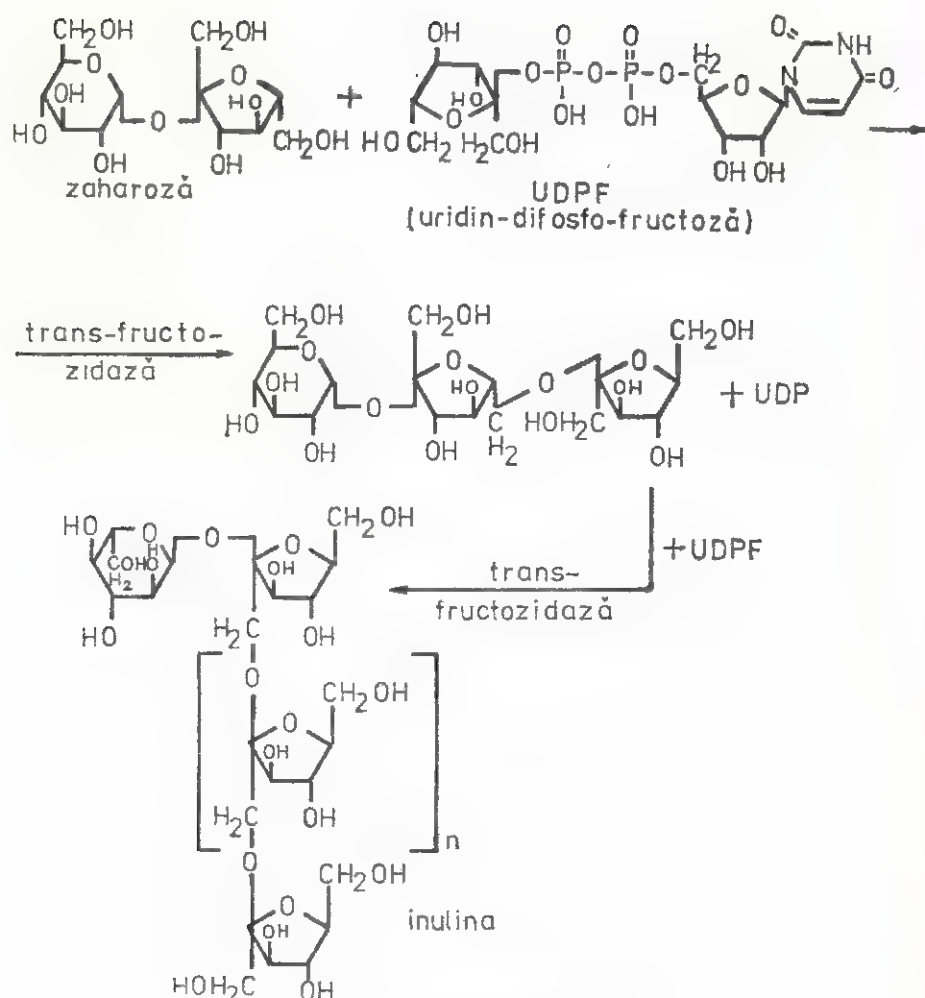


Fig. 17 — Biosinteza inulinei

2.1.5. Biosinteza celulozei

Deși mai sînt încă o serie de neclarități și biosinteza celulozei are loc conform aceluiași mecanism general de formare ca al celorlalte poliholozi, din preparatele de *Acetobacter xylinum* a fost izolat un complex enzimatic capabil de a transfera radicalul glucozil din UDPG pe celuloză sau polimeri mai mici (H.M. Flowers și col., 1969). Aceiași reacție poate fi catalizată pornind însă și de la alte fosfonucleotide ca ADPG și GDPG (guanozildifosfoglucoză).

Preparate enzimatice solubile obținute din mazăre (*Pisum sativum*), plantule de *P. aureus*, frunze de spanac, hrișcă, muștar, pătrunjel, lupin, conțin o pirofosforilază care formează GDPG radioactivă din G-1-P

marcată și GTP (acid guanozintrifosforic) (M. Schramm și col. 1957; J.R. Calvin, 1959). Molecule mici de celodextrine folosesc ca acceptor pentru gluco-piranozilul activat (3), care se leagă β -1 : 4 conducînd la macromolecule gluconice cu grad de polimerizare 6—8000.

Se poate presupune următoarea cale biosintetică:

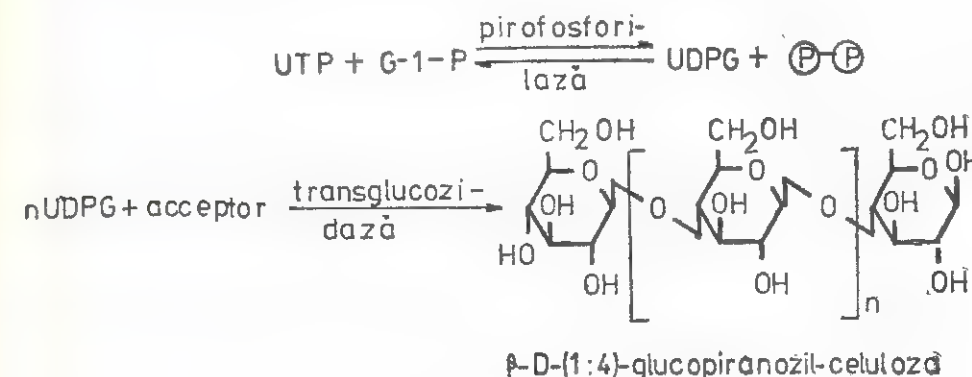


Fig. 18 — Biosinteza celulozei

2.1.6. Biosinteza poliuronidelor

Poliuronidele sînt complecși macromoleculari de origine glucidică ce se caracterizează prin prezența, în molecula lor, a acizilor uronici, îndeosebi acizii galacturonic și glucuronic. Formal sînt împărțite în gume, mucilagii și pectine, însă această diferențiere se face în funcție de forma și utilizarea lor în practică.

Structural, sînt amestecuri foarte complexe și nu există diferențieri esențiale între cele trei categorii citate. Cel mai bine au fost studiate pectinele și în general la structura lor ne vom referi.

Datorită proprietăților coloidale fac parte dintre coloizii ozogeni, însă aceste proprietăți nu implică în mod obligatoriu prezența acizilor uronici. De aceea, unele dintre ele, ca mucilagiile, pot fi ozuronice dar tot atît de bine și neozuronice.

De altfel, calea de biogeneză indicată demonstrează clar marea lor complexitate chimică. Sînt de fapt amestecuri de hexozani, pentozani și glucu- sau galacturonani, la care se pot adăuga și structuri mixte așa cum sînt acizii pectici.

Originea lor se află tot în ciclul fotosintezei care furnizează materia primă sub formă de F-6-P (W.Z. Hassid, 1967) (5).

Acidul galacturonic se poate forma și prin oxidarea directă a galactozei, ca atare, sau legată glicozidic la capătul unei catene glucidice, la alcoolul primar, care trece mai întîi printr-un stadiu intermediar cu structură aldehydică (J.M. Gancedo și co., 1966).

Folosind un preparat enzimatic galactozil-oxidazic, izolat din ciuperca *Dactylium dendroides*, au fost oxidate, ca galactozide, melibioza și rafinoza. În felul acesta s-ar putea explica complexitatea poliuronidelor prin oxidarea

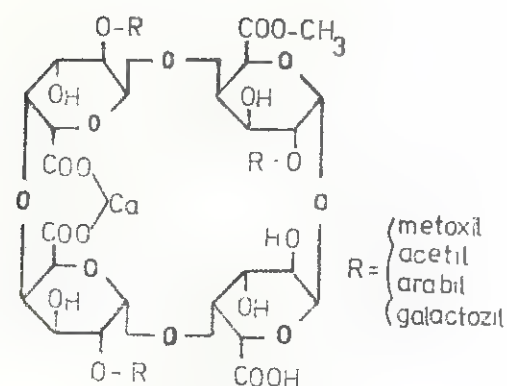


În pectina din sfecla de zahăr, acidul poligalacturonic poate fi format din patru molecule de acid galacturonic, legate într-o structură ciclică, în poziție 1 : 4 și socotită a fi sarea de calciu a acidului tetragalacturonic.



Atât structura lineară a acidului pectic cât și cea ciclică au fost puse în evidență prin degradarea enzimatică cu ajutorul unui complex de cel





puțin două enzime: o pectinesterază, care hidrolizează grupările metil, și o poligalacturonidază, care hidrolizează legăturile glicozidice 1:4 ale catenei. În algele brune din genul *Fucus* sau *Laminaria* se găsește o polimer denumită acid alginic și care este un polimer al acidului manuronic. Se formează prin legarea în poziția β -1:4 a moleculelor de acid manuronic și a 5-epimerului său, acidul guluronic. Acidul manuronic ia naștere prin oxidarea manozei sub formă de guanozinucleozidă care este, concomitent, epimerizată la acidul guluronic:

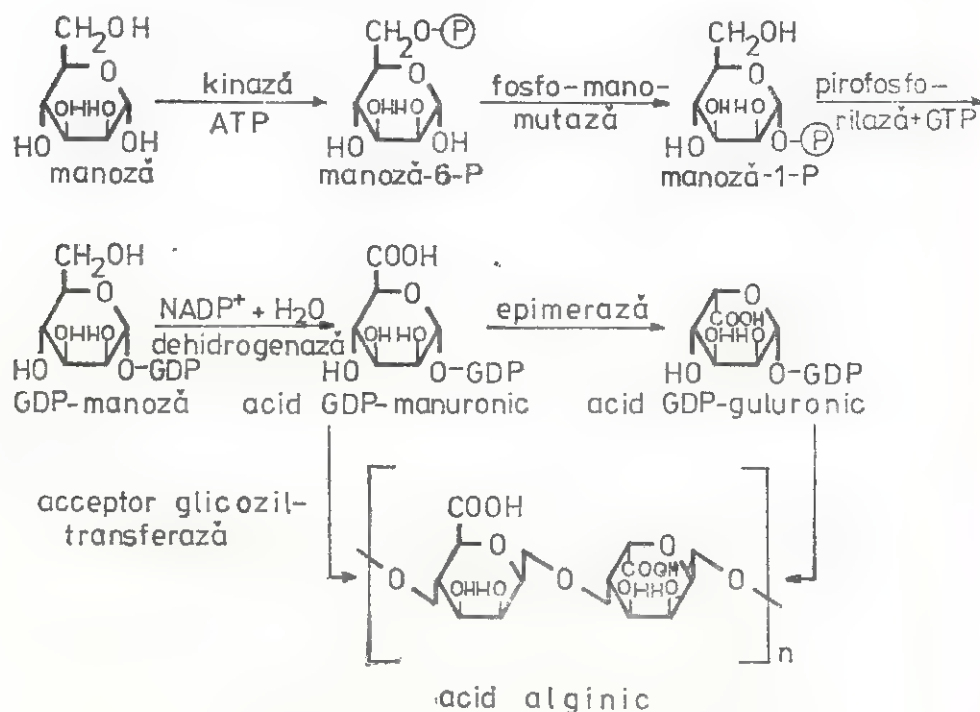


Fig. 22 — Formarea acidului alginic din manoză

2.2. Biosinteza heterozidelor

În schema privind clasificarea glucidelor erau incluse și heterozidele drept combinații cu caracter glucidic. Este drept că glicozidele, mai corect denumite heterozide, sînt substanțe care conțin în structura lor o catenă glucidică formată din una sau mai multe molecule de oze și de care este atașat, printr-o legătură glicozidică, radicalul unei alte substanțe neglucidice, denumită genină, genol sau aglicon.

Propriu zis, heterozidele sînt impropriu incluse în capitolul glucidelor deoarece majoritatea proprietăților lor fizico-chimice sînt imprimate de caracterul agliconului iar sub aspect farmacodinamic partea glucidică reprezintă tocmai partea lor nespecifică.

În esență, heterozidele sînt eteri ai oxidrilului glicozidic cu un alcool sau fenol oarecare.

Pentru biosinteza heterozidelor este nevoie, deci, în afara ozei care posedă oxidrilul glicozidic în stare liberă, și de prezența unui alt oxidril, alcoolic sau fenolic. Prin eliminarea unei molecule de apă se formează o legătură eterică, de tip special, denumită legătură glicozidică, α - sau β -, după natura oxidrilului glicozidic.

În plante, glicozidarea diferiților alcooli, în scopul detoxifierii sau pentru a înlesni transportul unor substanțe insolubile (11), se petrece tot prin intermediul procesului de transglicozidare (21). Pentru desfășurarea reacției, oza respectivă este activată sub formă de ester fosforic sau glicozilnucleotidă (F.L. Leloir, 1951). Astfel, o-aminofenolul în prezența acidului UDP-glucuronic, eliberează UDP și formează glucuronozida o-aminofenolului, prin legarea celor două molecule cu ajutorul legăturii de eter glicozidic (fig. 23, 24).

Astfel de enzime care să catalizeze glicozidarea unor alcooli alifatici sau fenoli au fost izolate din numeroase plante. Un extract enzimatic din frunzele de fasole favorizează glucuronozidarea cvercitolului (C. Marsh, 1960), iar din semințele de soia glicozidarea hidrochinonei la arbutozidă (T. Yamaha, C.E. Cardini, 1960) (fig. 25, 26).

De asemenea, după același mecanism al transglicozidării se produce și elongația catenei glucidice, acceptorul de data aceasta fiind el însuși o glicozidă (W.Z. Hassid, 1967). Așa se formează rutozidul din cvercetrozidă și UDP-glucoză.

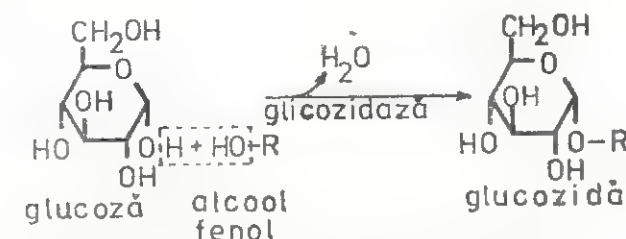


Fig. — 23 — Formarea heterozidelor (glicozidelor)

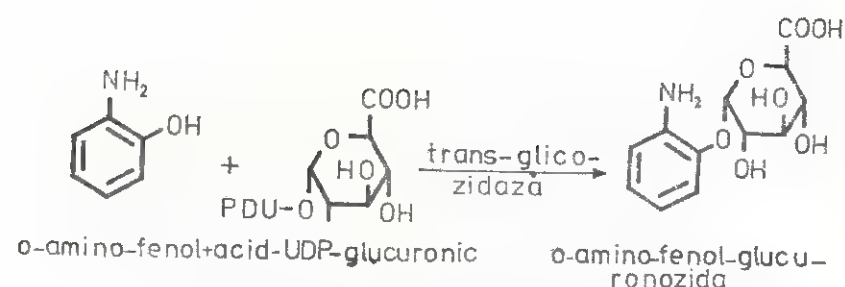


Fig. 24 — Formarea glucuronozidei amino-fenolului

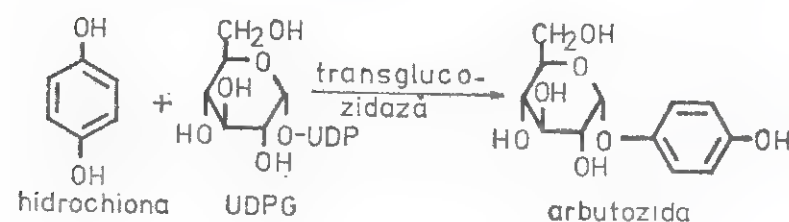


Fig. 25 — Formarea arbutozidei

2.3. Biosinteza acidului ascorbic

În capitolele precedente au fost expuse, în mare, reacțiile biochimice principale prin care se formează în organismul vegetal unele substanțe cu aplicabilitate în terapeutică sau în tehnica farmaceutică. Toate aceste substanțe erau de natură glucidică.

Plantele mai utilizează însă și alți metaboliți care dacă nu fac parte, propriu zis, din lanțul glucidic sînt totuși derivați ai acestuia, păstrează o parte din structura glucidică și ne interesează ca principii active. Astfel considerăm acidul ascorbic și ciclitoli.

Acidul ascorbic se formează pornind de la G-1-P care, sub formă de UDPG este oxidată la acid glucuronic iar acesta, sub acțiunea NADPH, reduce funcția aldehydică la alcool. Acidul gulonic astfel format este oxidat în continuare cu ajutorul NAD la acid 2-oxogulonic, care se lactonizează ușor în 2-oxo-gulono-lactonă și care printr-un proces de tautomerie enol-cetonă, este enolizată la acid ascorbic: (fig. 27).

2.4. Biosinteza ciclitolilor

Deși nu sînt considerați nici ei glucide, ciclitoli provin însă ca și acidul ascorbic din transformarea ozelor prin ciclizare. Acest mod de biosinteză a fost demonstrat cu ajutorul ozei marcate, după introducerea sa în mediul de cultură al ciupercii *Candida utilis*. Experimente asemănătoare au fost întreprinse și pe plante superioare ca *Sinapis alba*, *Chrysanthemum*

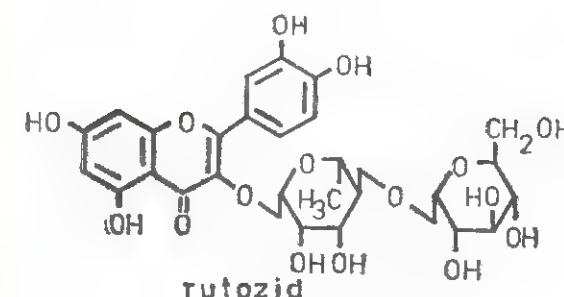
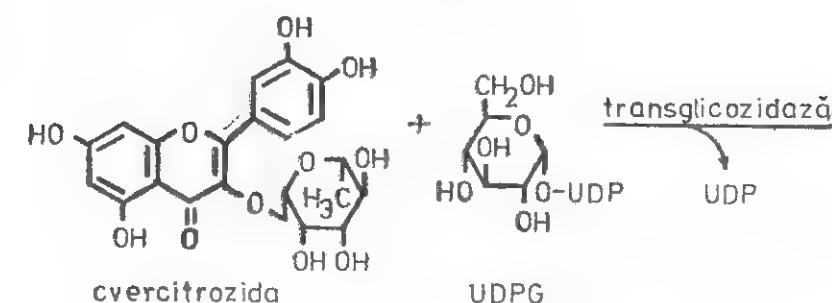
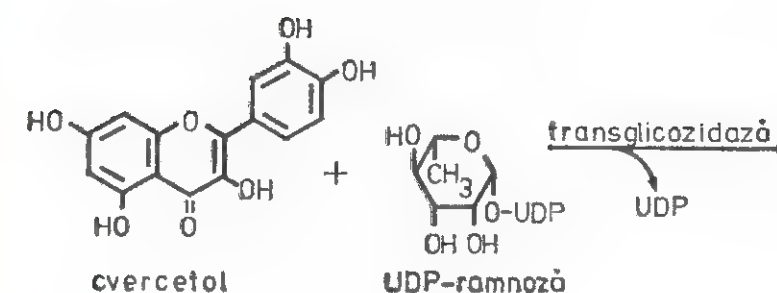


Fig. 26 — Biosinteza rutozidei

leucanthemum Phaseolus vulgaris, Pisum sativum. Folosind glucoza marcată ^{14}C la C1, C2 și C6, s-a constatat, prin degradarea mezoinozitolului izolat ulterior, că radioactivitatea atomilor de carbon 1, 2 și 6 ai glucozei se regăsește în carbonii 6, 5 și 1 ai mezoinozitolului, ceea ce pledează pentru un mecanism de ciclizare directă (H. Kindl și col., 1965).

Eisenberg (M.W. Loewus, F. Loewus, 1973) a propus un mecanism de conversie enzimatică a D-glucozo-6-P în 1-L-mioinozitol-6-P, în care NAD^+ mediază oxido-reducerea la C5 al D-glucozo-6-P prin condensarea unui aldol intern al C1 cu C6. Se formează în acest fel un presupus prim intermediar și a unei 5-ceto-D-glucozo-6-P. În orice caz, detectarea acestor compuși intermediari este foarte dificilă (fig. 28).

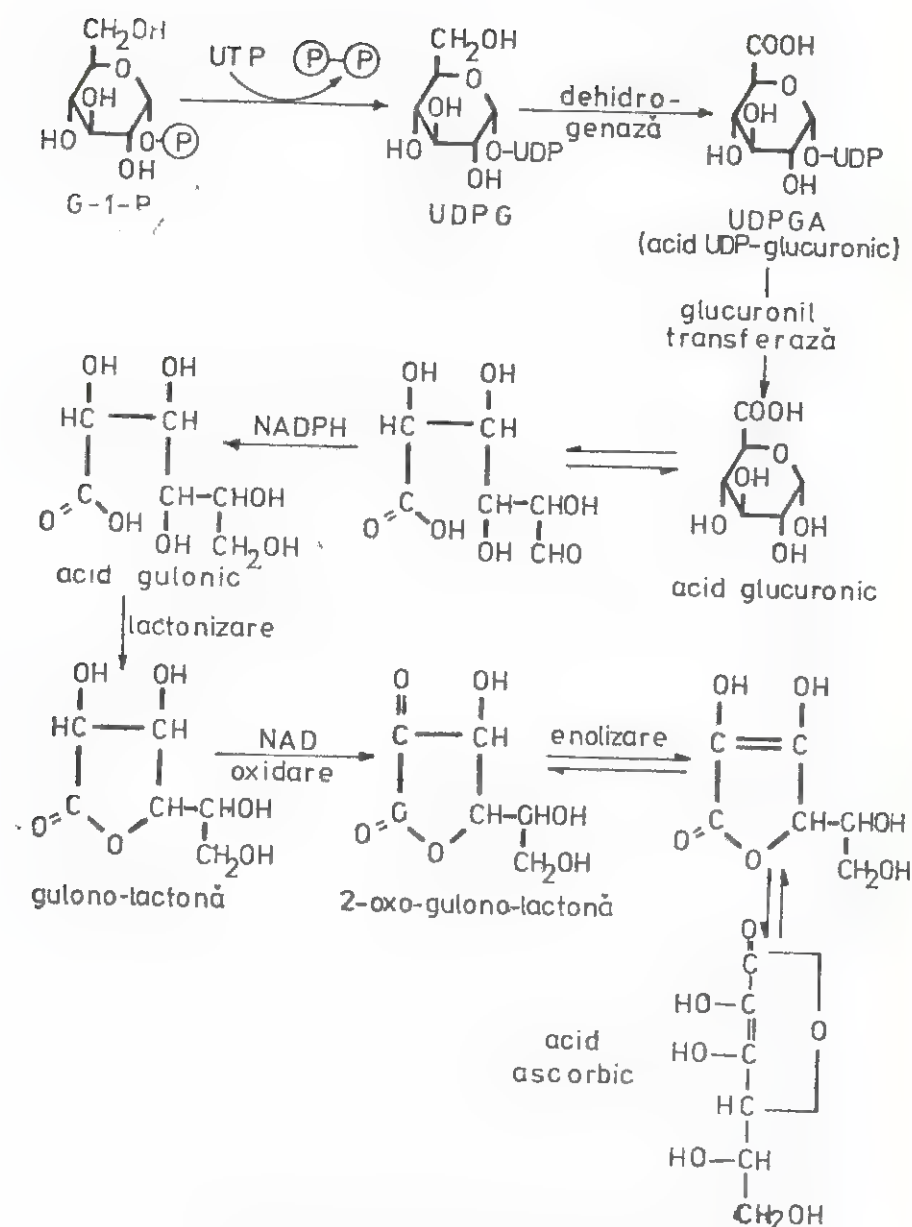


Fig. 27 — Biosinteza acidului ascorbic din glucoză

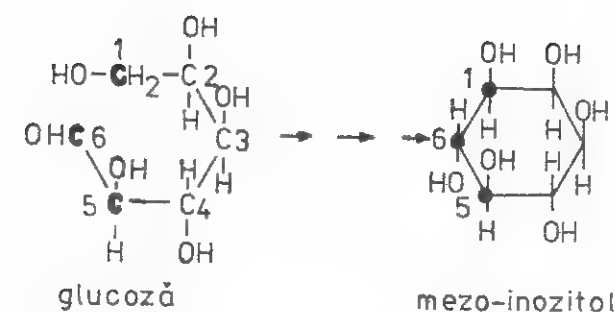


Fig. 28 — Ciclizarea directă a glucozei cu m-inozitol

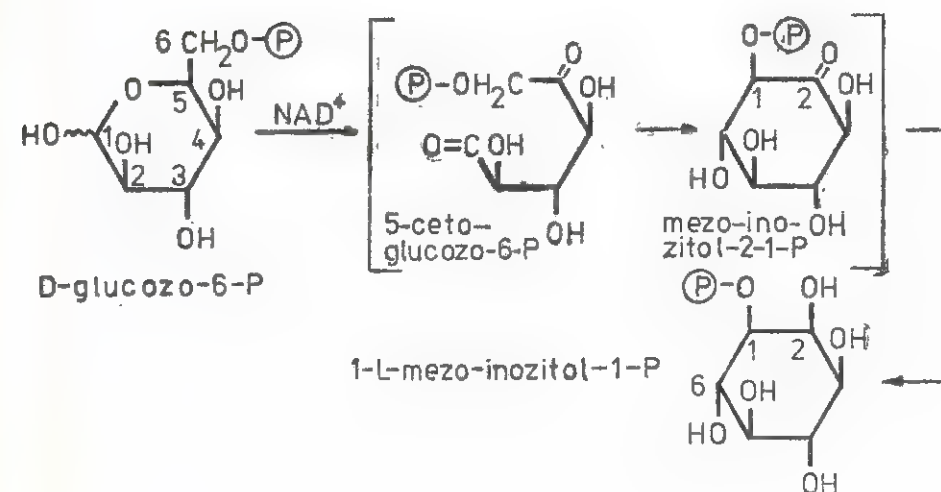


Fig. 29 — Formarea mezo-inozitolului din glucoză

Cercetându-se încorporarea glucozei marcate în molecula acidului fitic (derivat fosforilat al mezo-inozitolului), s-a considerat că ciclizarea are loc în urma fosforilării glucozei, fosforilare continuată ulterior, ceea ce explică structura acidului fitic (H. Kindk, O. Hoffmann, 1966; G.J. Kremlicka, O. Hoffmann, 1966) (fig. 29).

În schema indicată intermediar, X poate să fie identic cu mezo-inozitol-1-fosfat, pe când produsul Y, un alt fosfat intermediar al acestuia și care conduce la acidul fitic (fig. 30).

Cercetările au fost efectuate și pentru alți ciclitoli izolați din plante (izomeri ai mezo-inozitolului ca cvercitolul, scilitolul, pinitolul, viburnitolul etc.) totuși, importanța biochimică și farmacodinamică nu prezintă, deocamdată, decât mezo-inozitolul. Pe de altă parte, de o manieră inversă, mezo-inozitolul poate fi convertit în acid glucuronic care apoi, conform modalității arătate mai înainte, să conducă la pectine sau hemiceluloze (Z. Kamiuga, S. Lewak, 1961; W.Z. Hassid, 1967).

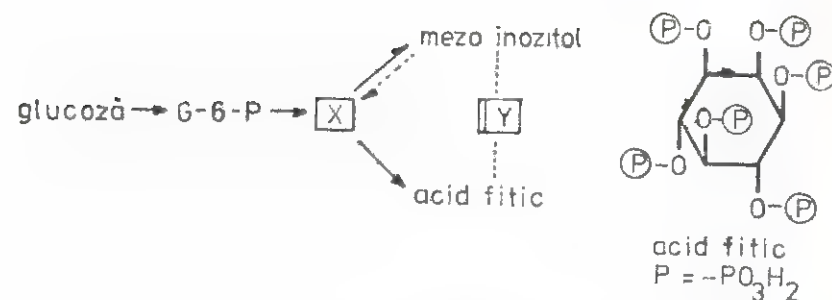


Fig. 30 — Biosinteza acidului fitic

2.5. Biosinteza unor acizi organici rezultați din ciclul fotosintezei

2.5.1. Acizi organici cu moleculă mică

Cel mai important acid organic, el însuși component esențial al ciclului fotosintezei, este acidul 3-fosfo-gliceric. În afara participării sale la reacțiile ciclului Calvin, acidul fosfo-gliceric mai poate lua parte la o serie de procese metabolice din care se formează acizi organici, aciclici, cu moleculă mică. Una dintre cele mai importante reacții, de care amintim, este cea referitoare la izomerizarea sa în acid 2-fosfo-gliceric, sub acțiunea unei fosfogliceromutaze. Sub acțiunea unei alte enzime, o fosfoglicerat-dehidratază, acidul 2-fosfoglicerat trece în acid fosfo-enol-piruvic care, catalizat de o piruvatkinază conduce, în final, la perechea tautomeră cunoscută, acid enol-piruvic — acid piruvic (fig. 31):

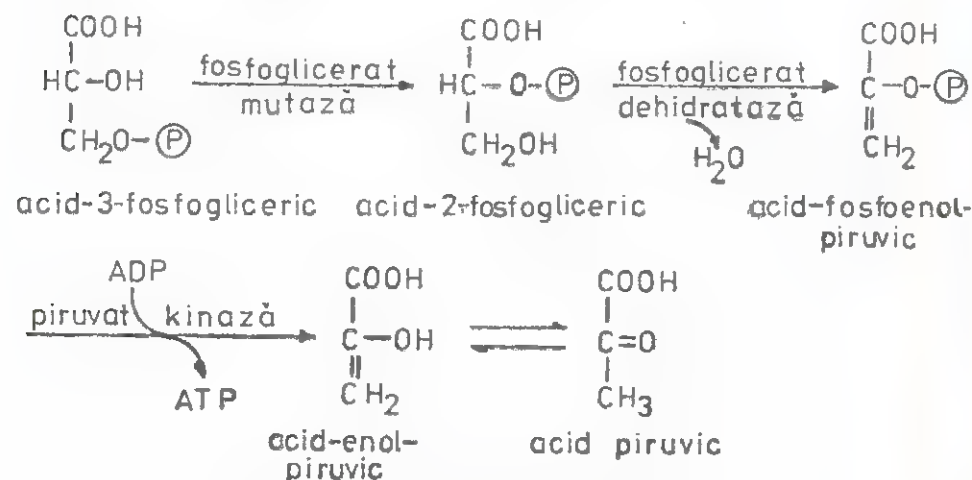


Fig. 31 — Formarea acidului piruvic

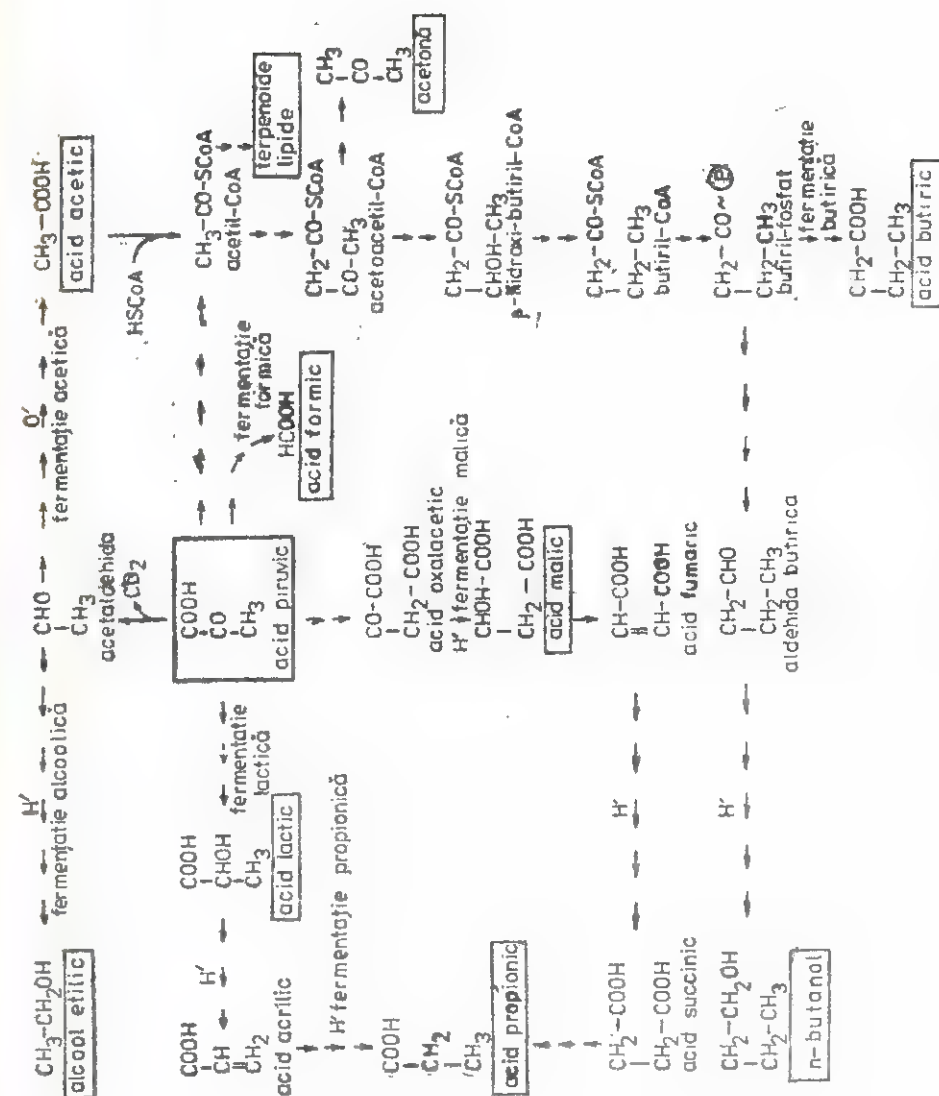


Fig. 32 — Formarea unor acizi organici prin intermediul acidului piruvic

Mecanismul reprezentat mai sus poate face parte, la rândul său, dintr-un proces mai complicat, acela al glicolizei, care are loc în citoplasmă și care reprezintă procesul invers al celui de formare al 1,6-difosfo-fructozei în ciclul fotosintezei (8).

Luând parte și la ciclul malatului, acidul fosfo-enol-piruvic contribuie la formarea acidului malic, în deosebi în țesuturile asimilatoare ale plantelor de tip C-4. Acidul malic se prepară, în prezent, pe cale de sinteză dar reprezintă totodată principiul activ al multor preparate medicamentoase, îndeosebi sub formă de extracte.

Dar acidul piruvic reprezintă o placă turnantă pentru o întreagă serie de alte reacții biosintetice, în special procese de fermentație și care conduc la acizi organici cu largi aplicații în terapeutică, farmacie sau tehnologie. Toți acești acizi, care sînt reprezentanți în fig. 32 se formează ca urmare a unor procese de oxidare, dar, în același amplu mecanism biochimic se formează, prin reacții de reducere și o serie de alcooli sau alte substanțe, nu mai puțin importante.

O parte din secvențe fac parte din procesele de glicoliză, de respirație celulară sau de adaptare a unor plante la condițiile de mediu. În sfîrșit, o altă categorie de acizi organici se formează și în ciclul acizilor tricarboxilici, dar care conform clasificării adoptate vor fi tratați la capitolul alcaloizilor.

2.6. Biosinteza compușilor fenolici

Compușii fenolici reprezintă substanțe foarte răspîndite în regnul vegetal și poate doar substanțele glucidice îi întrec în abundență. Ei prezintă structuri foarte diferite și a căror complexitate îmbracă cele mai neșteptate aspecte. De o mare importanță pentru viața plantelor, ei apar în metabolismul acestora, de la cei mai simpli fenoli, cum ar fi hidrochinona sau pirocateholul, pînă la macromolecule cu greutate moleculară ce trec de cîteva mii daltoni, ca flobafenele sau ligninele superioare.

În afara mărimii moleculei, compușii polifenolici din plante pot fi formați din unul sau mai multe cicluri benzenice, libere sau condensate (ca în derivații antracenului) sau din cicluri mixte benzenice și heterocicli (ca în flavone, rotenone etc.).

În mod analog, aceiași compuși fenolici se pot diversifica după numărul de grupări hidroxil grefate pe nucleu (polifenoli vegetali) sau prin apariția și a altor grupări funcționale ca metoxili, carboxili, aldehide, cetone, etc.

Însăși nucleul aromatic poate suferi unele modificări, fie prin dezaromatizare parțială ca urmare a vecinătății unui heterociclu, de exemplu ca în structura cumarinelor, sau prin modificarea orbitalilor ca în benzo-chinonă.

În cele ce urmează vom prezenta unele probleme legate de biosinteza acestor compuși fenolici, dintre care se recrutează un foarte mare număr de principii active, în ordinea complexității lor.

2.6.1. Compuși fenolici cu nucleu benzenic, formați pe calea acidului șikimic

Compușii fenolici cu un singur ciclu benzenic pot lua naștere, în organismul vegetal, pe două căi diferite. Una din căile biosintetice puse în evidență, pînă la ora actuală, este cea a ciclizării lanțurilor policetometilenice. Acestea au drept origine biogenetică acidul acetic activat sub formă de acetilcoenzimă A și acest sistem va constitui conținutul capitolului despre derivații de acetil CoA. O a doua cale biosintetică este aceea a acidului șikimic, acid identificat pentru prima dată în fructele speciei japoneze *Illicium religiosum* (în limba japoneză, shikimi), și care prin intermediul unor combinații intermediare hidroaromate, conduce la structura ciclului benzenic. Pentru configurarea ciclohexanului, nucleul de bază al acidului șikimic, plantele folosesc însă, drept precursor, o combinație aciclică. Aceasta își are originea în ciclul fotosintezei și se formează prin condensarea a doi intermediari ai ciclului lui Calvin.

Unul dintre intermediari este acidul 2-fosfoenolpiruvic care se formează din acid 3-fosfoglicerat. Al doilea precursor este 4-fosfoeritroză care se formează în ciclul fotosintezei ca urmare a scindării produsului de condensare dintre 6-fosfofructoză și 3-fosfoglicerat.

Prin condensarea fosfoeritrozei cu acidul fosfo-enol-piruvic se formează o combinație glucidică, cu șapte atomi de carbon în catenă și care este acidul 7-fosfo-3-desoxi-D-araboheptulon (DAHP).

Condensarea celor două oze fosforilate are loc sub influența unei DAHP-sintetaze, enzimă care a fost izolată din tulpini de *Escherichia coli* și studiată in vitro, în prezența celor două oze marcate cu ^{14}C . Deși are o catenă lineară, atomii de carbon ai DAHP sînt orientați, în spațiu, după o structură pseudociclică, ceea ce permite ciclizările ulterioare.

Ciclizarea are loc sub influența unei enzime care necesită prezența DPN^+ și a ionilor de Co^{2+} . Procesul se petrece în mai multe faze, neelucidate însă complet și care reprezintă reacții de oxidare și de reducere, concomitent cu eliminarea de acid fosforic, transport de electroni și stabilirea unei legături covalente între carbonii 2 și 7.

În continuare, acidul 5-dehidrochinic format, suferă o serie de reacții și transformări intramoleculare care au drept scop aromatizarea ciclohexanului format. Fiecare din transformările ce vor fi reprezentate din figura 33, sînt guvernate de cîte o enzimă specifică și care în cea mai mare parte sînt bine cunoscute și studiate (fig. 33). În primul rînd, sub acțiunea unei dehidrokinaze (DQ) acidul 5-dehidrochinic pierde o moleculă de apă prin eliminarea oxidrilului de la C1, reacție în urma căreia se stabilește o dublă legătură și se formează acidul 5-dehidroșikimic. Mai departe, acidul 5-dehidroșikimic suferă o reducere a funcției cetonice din poziția 5, ca urmare a intervenției unei 5-dehidroșikimic-acid-reductaze și se formează acidul șikimic. O chinază catalizează fosforilarea acidului șikimic, la acid 5-fosfoșikimic și, activat în această stare, devine apt de a se condensa cu o moleculă de PEP (acid fosfoenolpiruvic) pentru a conduce la formarea acidului 3-enolpiruvil-5-fosfoșikimic, denumit și acid corimic sau Z-1 (S. Mitsuhashi, B.D. Davis, 1958; J.G. Levin, D.B. Sprinson, 1960; A.C. Neish, 1960; J.B. Pridham, 1965) (fig. 34).

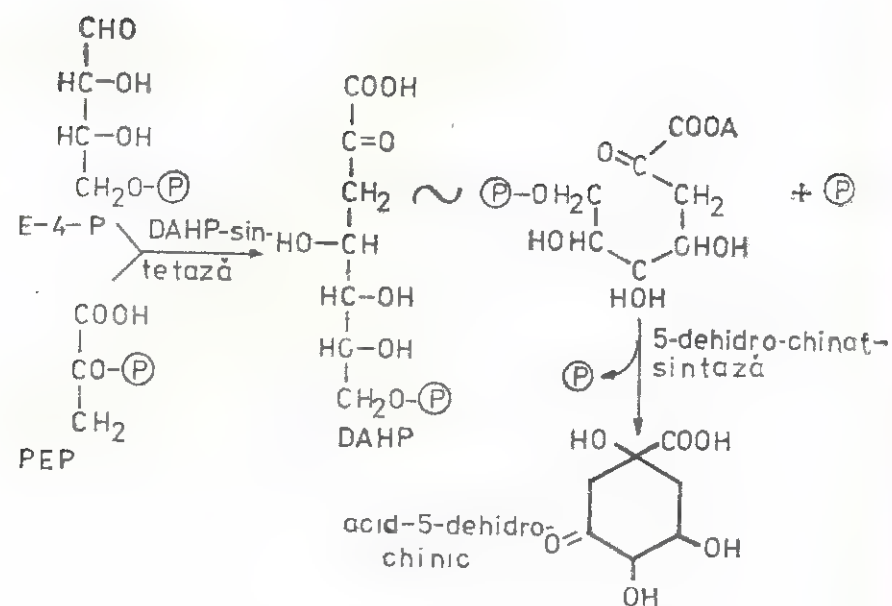


Fig. 33 — Formarea acidului 5-dehidrochinic

Din lanțul de intermediari care iau parte la biosinteza acidului corismic, se pot desprinde căi colaterale care pot să conducă la compuși mai simpli. Astfel, acidul 5-dehidrochinic este redus la acidul chinic, în prezent identificat în compoziția chimică a numeroase plante medicinale. Pe de altă parte, același compus poate să conducă prin deshidratare și decarboxilare, la hidrochinonă, substanță care dă valoare de chemotaxon erica-ceelor. (fig. 35)

Bolkart și Zenk (1968) au arătat că în unele plante superioare se formează, pe aceiași cale, acizi hidroxibenzoici, sau fenoli simpli, metoxilați.

Un alt intermediar, din același lanț metabolic, acidul șikimic, poate fi precursorul a doi hidroxiacizi, de asemenea foarte răspândiți în compoziția plantelor cu taninuri, și anume acidul protocatehic și acidul galic. Aceste reacții au fost puse în evidență cu ajutorul unei mutante de *Neurospora crassa* care secretă dehidroșikimidehidrază (A. Boudet și colab., 1967; S.R. Gross, 1958).

Pe de altă parte s-a mai demonstrat că în sușele de *Penicillium* acidul p-hidroxibenzoic ia naștere, pe cale enzimatică, din acidul corismic (J.B. Pridham, 1965).

În alte cercetări, a fost pusă în evidență existența în *Aerobacter aerogenes*, a unui izomer al acidului corismic, și anume acidul izocorismic (acid-2-hidroxi-3-(1'-carboxiviniloxi)-2,3-dihidroxibenzoic). Acest foarte interesant intermediar metabolic poate fi precursorul pentru biosinteza acidului dihidroxibenzoic sau chiar a acidului salicilic (Y.G. Young și colab., 1969).

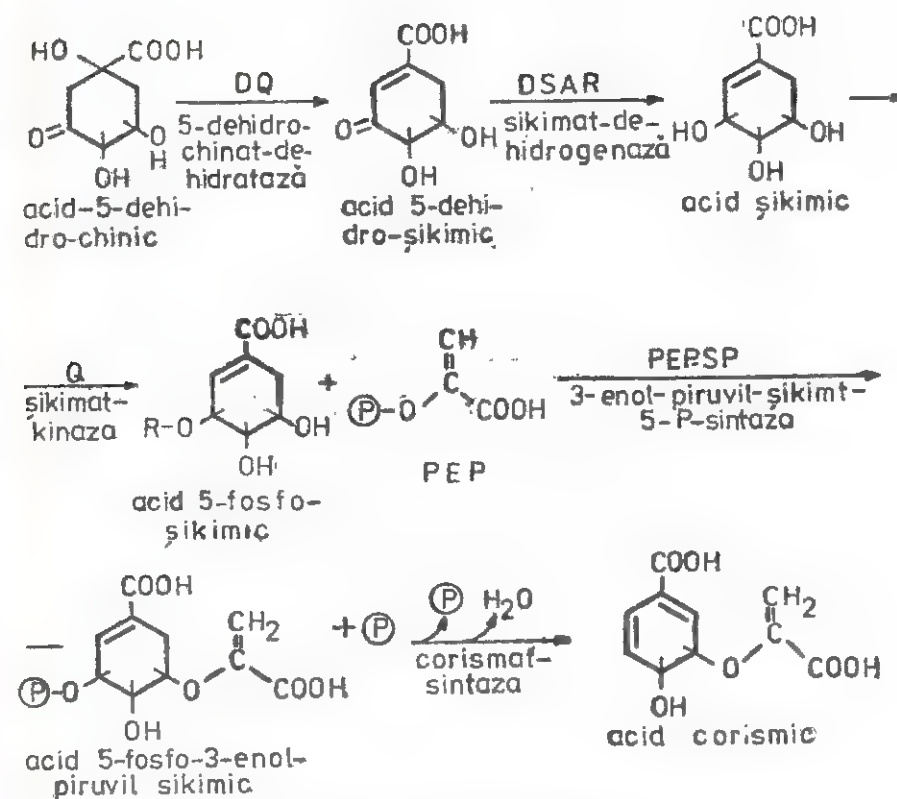


Fig. 34 — Formarea acidului corismic

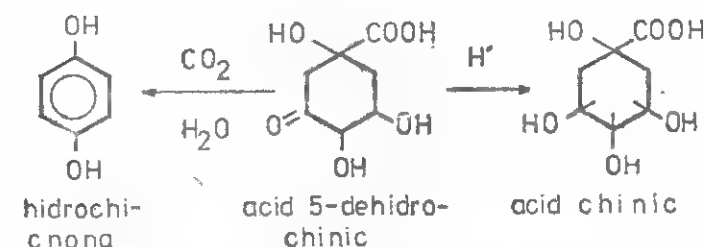


Fig. 35 — Formarea hidrochinonei și a acidului chinic

În concluzie, Young și colaboratorii au propus o schemă de posibile relații metabolice, în sensul biosintezei sau degradării acidului corismic și care pot avea loc fie pe cale enzimatică, fie prin aplicarea unor regimuri termice în soluție 1 M de acid clorhidric sau de hidroxid de sodiu. Derivații chimici sau biochimici care pot rezulta din aceste reacții (Y. G. Young și colab., 1969) sînt redați în fig. 36—39.



Folosind un alt microorganism, *Aerobacter aerogenes*, Gibson și colaboratorii au arătat că intermediar se formează acidul corismic și abia apoi, acesta este rearanjat în acid prefenic, prin cataliză enzimatică (M.I.

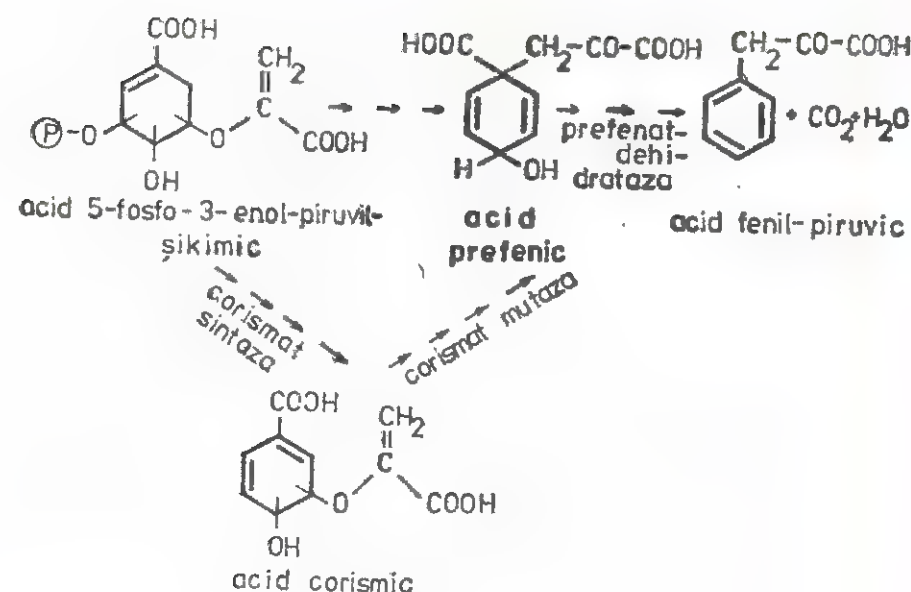


Fig. 41 — Biosinteza acidului fenilpiruvic

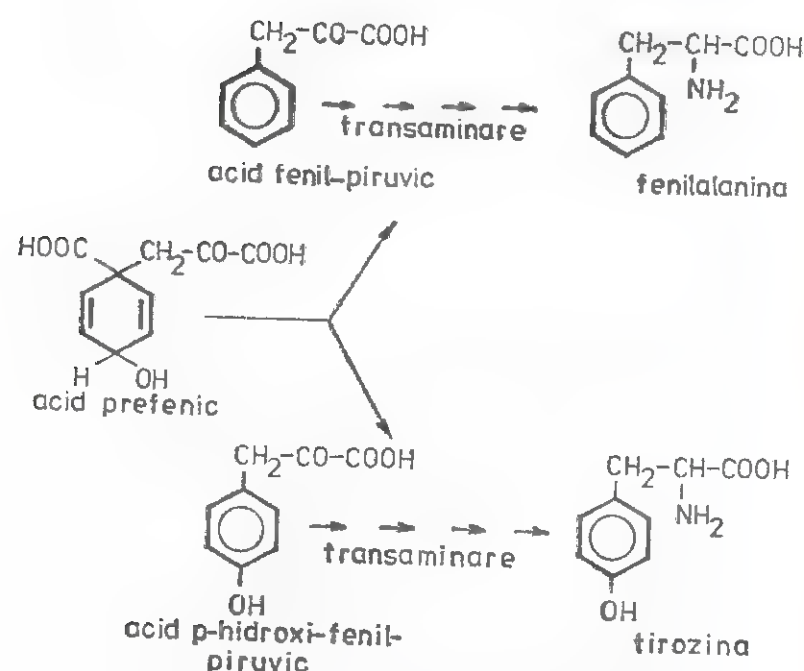


Fig. 42 — Formarea fenilalaninei și a tirozinei

Gibson, F. Gibson, 1962). În continuare, în ultima parte a acestui lanț metabolic, acidul prefenic este convertit, după caz, la doi aminoscizi aromatici și anume, fenilalanina și tirozina. Gamborg și Simpson (1964) au arătat acest lucru prin folosirea unui complex enzimatic conținut într-un broaiat de semințe de fasole încolțite. Acționează o prefenicaromatază, o prefenicdehidrogenază și de bună seamă o transaminază pentru a trece cetoacidul, acidul fenilpiruvic, în aminoacidul corespunzător. Pe de altă parte, s-a mai demonstrat că tirozina nu poate fi obținută direct din fenilalanină, prin simplă oxidare, ci prin formarea, mai întâi, a acidului p-hidroxifenilpiruvic și apoi acesta, prin transaminare, trece în tirozină (P.O. Larsen, 1964, 1966, 1967) (fig. 41).

Însumând secvențele prezentate în rîndurile de mai sus, se poate prezenta ca o schemă metabolică ce conduce de la derivații intermediari ai fotosintezei, sau de la cei ai glicolizei, la primul aminoacid aromatic, fenilalanina, respectiv tirozina. De fapt, fenilalanina reprezintă primul corp cu structură aromatică care ia naștere în celula vegetală, fie că este vorba de bacterii, fungi sau plante superioare (17, 9) (H. Schmidt, 1963; 1963; F. Lingens, 1968) (fig. 42).

Dacă rezultatul acestei căi biogenetice este un aminoacid aromatic, fenilalanina sau tirozina, acesta este în schimb furnizorul de nucleee aromatice. Cum fenilalanina este formată dintr-un ciclu benzenic pe care este grefată o catenă de propan, astfel de compuși au căpătat denumirea de compuși fenilpropanici sau unități biogenetice $[C_6-C_3]$. Prototipul acestor unități este acidul cinamic. Derivații oxidilați ai acidului cinamic formează o mare familie de compuși, acizi fenoli cu structură fenilpropanică, denumiți și derivați cinamici (fig. 43).

Toți acești compuși se formează, în celulele plantelor, pornind de la aminoacizii corespunzători, prin reacții de dezaminare oxidativă, urmată de oxidări, deshidratări, hidrogenări, metoxilări ulterioare.

În figura următoare sînt redată relațiile biogenetice posibile a unor astfel de transformări, ceea ce conduce la un număr apreciabil de principii active din plante și pentru care acestea sînt utilizate în terapeutică (J. B. Pridham, 1965) (fig. 44).

Hidroxilarea acidului cinamic are loc sub acțiunea unei cinamic-acid-4-hidroxilaze și cu participarea NADPH și a FH_4 (D.N. Russel, E.E. Conn, 1967), iar oxidarea derivaților cinamici poate avea loc în afara metabolismului normal al plantelor superioare și sub influența microorganismelor. Ibrahim și Towers (1959) au raportat că plante tratate cu acid ^{14}C -benzoic biosintetizează acid salicilic și acid p-hidroxi-benzoic, radioactiv. Hipocotile de *Helianthus* convertesc acidul benzoic în acid salicilic și acid 2- β -D-glicoziloxi-benzoic. Frunze din diferite specii de *Gaultheria procumbens* și *Lotus arabicus* pot oxida acidul benzoic la acizi salicilic, 2,3-dihidroxibenzoic (acid pirocatehic), precum și la acid gentizic. În mai mică măsură s-a constatat oxidarea acidului benzoic și la acid protocatehic dar, pe de altă parte, în specii de *Pelargonium* și în cele de *Hordeum* și *Oryza*, acidul protocatehic este transformat în acizi vanilic și galic (B.Z. El-Basyouni, 1964).

Toate aceste observații, a unor reacții biochimice verificate în organismul plantelor, cu ajutorul substanțelor marcate, l-au îndrituit pe Pridham (1965) să elaboreze schema din fig. 45.



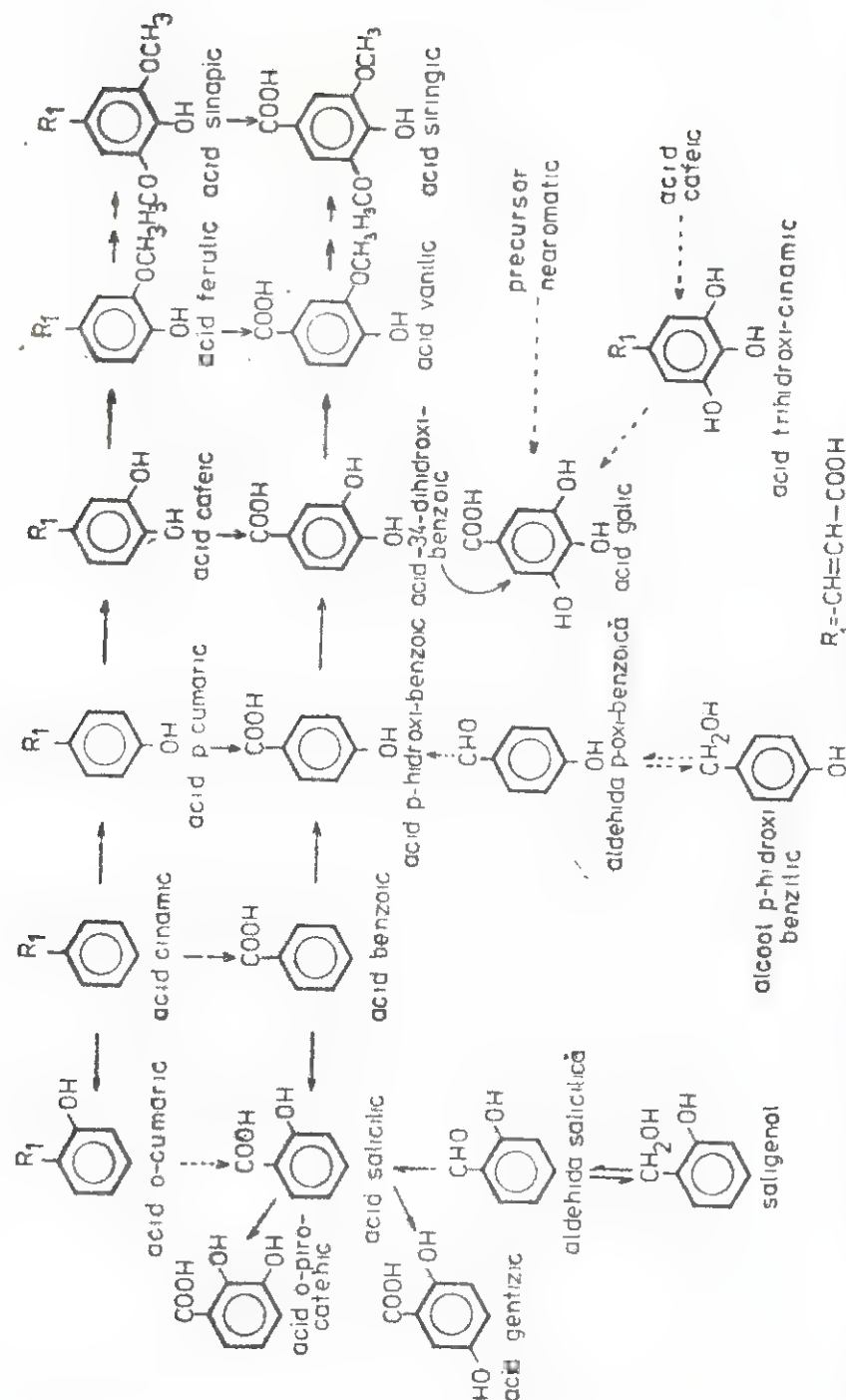


Fig. 45 — Relațiile biogenetice dintre derivații cinamici și derivații hidroxi-benzoici (săgețile punctate reprezintă căi ipotetice sau minore de biosinteză) (după J. B. Pridham)

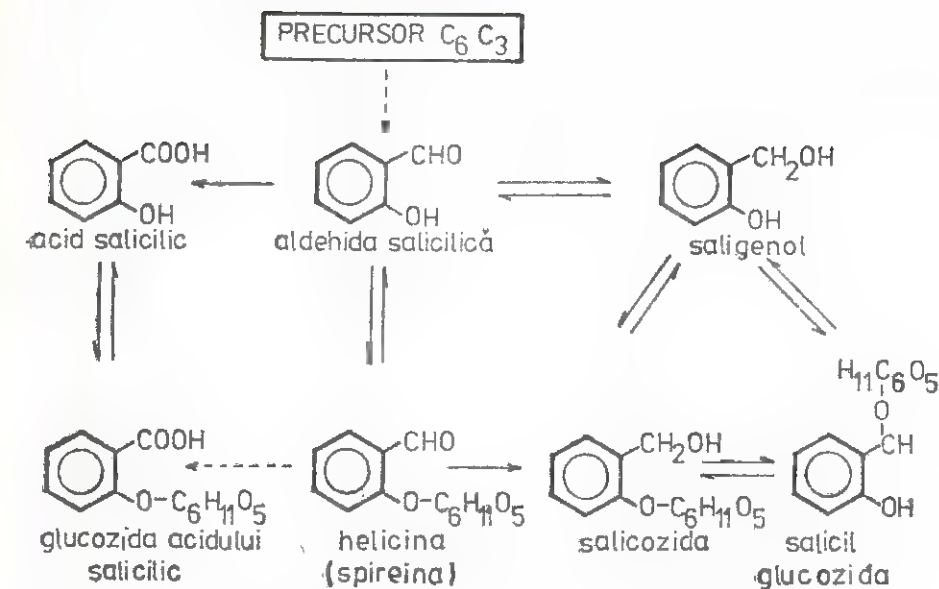


Fig. 46 — Relațiile biosintetice dintre derivații naturali ai acidului salicilic

Față de cele arătate în schema anterioară ar mai fi de comentat faptul că acidul vanilic se formează pe calea: acid cinamic → acid p-cumarinic → acid cafeic → acid ferulic, ca și ceilalți acizi hidroxi-benzoici înrudiți și nu prin aromatizarea acidului dehidro-șikimic sau șikimic (H. Kindl, G. Billek, 1964).

În scoarțele diverselor specii de *Salix*, ca și a altor Amentaceae de altfel, a fost identificată, drept component caracteristic, salicozida. Aceasta se formează ca urmare a unui șir de reacții pe care le suferă derivații salicilici (J.B. Pridham, M. Young, 1967), așa cum este redat în figura 46.

Aceasta nu înseamnă însă că acidul salicilic nu se poate forma și din acid șikimic, așa cum au arătat Young, Batterham și Gibson (1967) prin incorporarea de acid ^{14}C -șikimic în *Mycobacterium smegmatis*. Astfel de lucrări au fost reluate și mai tirziu (B.J. Marshal și C. Ratledge, 1971) și care au arătat că un intermediar între acidul șikimic și acidul salicilic poate fi acidul corismic.

O categorie aparte a metabolizilor derivați cinamici, o constituie cei cu structură de stilben, dar la a căror configurare iau parte și moleculele de acetyl-CoA (G. Billek, 1967). Astfel o moleculă de acid cinamic și trei molecule de acetyl-CoA pot încheia un nou ciclu aromatic pentru a conduce la formarea 3,5-dihidroxi-stilbenului (pinosilvina din scoarța unor conifere), pe când derivați hidroxiilați ai acidului cinamic pot forma compuși de tipul acid hidrangeic (*Hydrangea opuloides*), sau hidrangenol (fig. 47).

De aceeași manieră are loc formarea rapontigenolului și a raponticozidei din rizoamele de revent.



Folosind fenilalanină- ^{14}C și plantule de *Salvia splendens*, Levy și Zucker (1960) au demonstrat următoarea cale de formare a acidului clorogenic (fig. 48).

Precursorul biogenetic imediat al nucleului cumarinic este acidul transcinamic. Acesta se formează ca urmare a unei oxidări dezaminative a fenilalaninei, probabil sub acțiunea unei dezaminaze care a și fost izolată din *Hordeum vulgare* și parțial purificată (E.E. Conn și col., 1961).



Dar, acidul transcinamic nu participă la sinteza nucleului cumarinic el însuși, decât în foarte rare cazuri. În planta verde, așa cum a fost dovedit în cazul speciei *Melilotus albus*, se găsesc glicozidele acizilor hidroxicinamici corespunzători și în deosebi, o-hidroxi-transcinamilglucozida, precursorul cel mai apropiat al cumarinei propriu-zise. Reacția de închidere a nucleului cumarinei necesită însă, mai întâi, o izomerizare a acidului transcinamic la acid cis-cinamic, pentru ca în situația o-hidroxi-derivatului, gruparea carboxil să ajungă în vecinătatea funcției oxidril sau glicoziloxi, astfel ca să poată fi posibilă lactonizarea.

Dacă pentru izomerizarea acidului trans-cinamic la acid cis-cinamic este nevoie de prezența unei anumite enzime (izomerază) pentru lactonizare ca și pentru glicozidarea derivatului hidroxicinamic, planta folosește aceeași enzimă, o β -glicozidază.

Așa cum reiese din figura nr. 50, cumarina, propriu-zisă, se formează prin lactonizarea acidului cumarinic glicozidat (acid 2-glucoziloxiciscina-

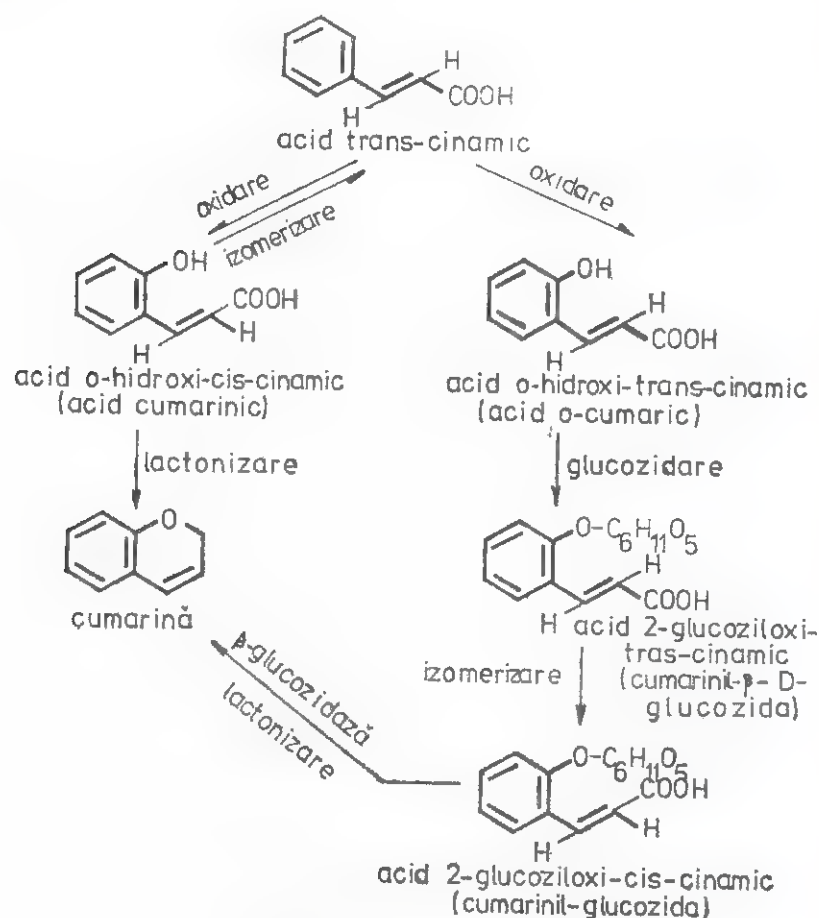


Fig. 50 — Reacțiile metabolice de închidere a nucleului cumarinic

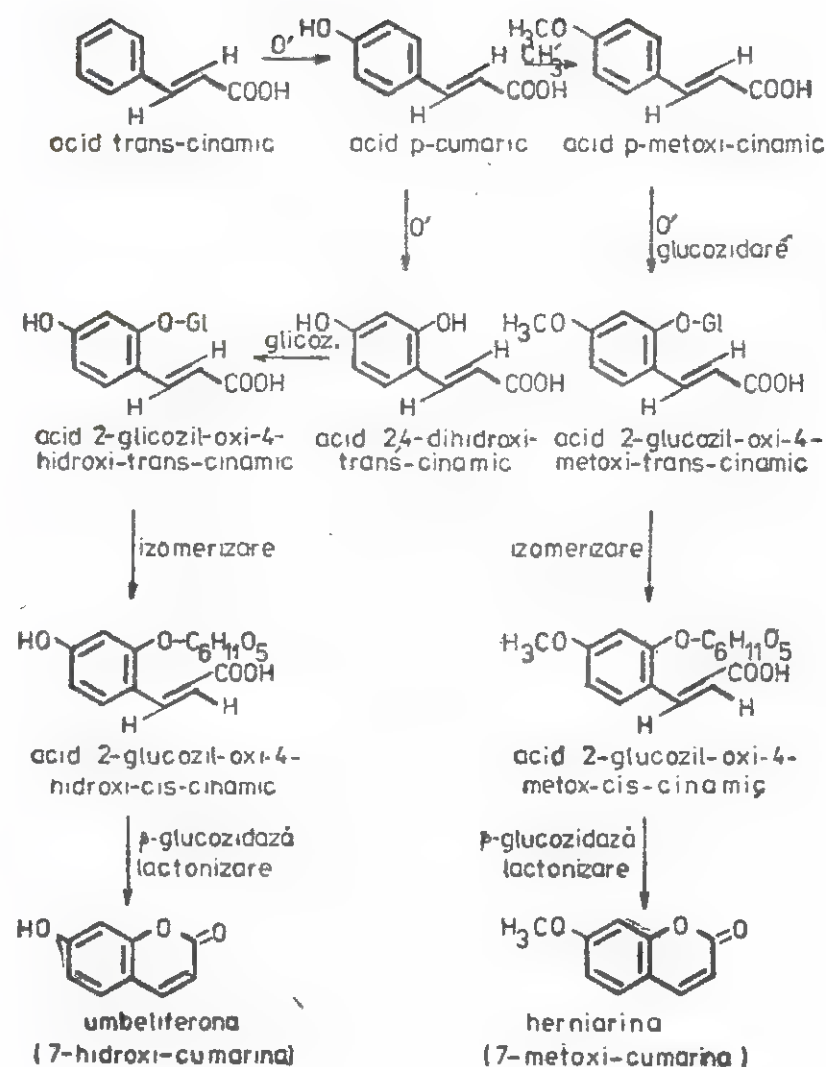


Fig. 51 — Biosinteza cumarinelor 7-substituite

mic), sub influența unei β -glicozidaze, așa cum a fost demonstrat pentru aceleași plantele de *Melilotus albus*, în urma administrării de acid O-(β -D-6- 3 H-glucoziloxi)-transcinamic- α - 14 C. Cumarina izolată și purificată, din plantele tratate, a păstrat radioactivitatea corespunzătoare trasorilor utilizați (O.C. Huisman, T. Kosuge, 1970).

Cercetările întreprinse în această direcție au arătat că hidroliza glucozil-derivatului cis are loc mai rapid decât cea a glucozil-derivatului trans, ceea ce pledează pentru această cale, drept sistemul biosintetic cel mai plauzibil pentru cazul cumarinelor.

De altfel, lactonizarea cu închiderea ciclului piranic al cumarinei are loc numai în cazul derivatului cis, ca urmare a vecinătății grupărilor carboxil și hidroxil, lucru mult împiedecat de depărtarea dintre cele două funcții, în derivatul trans.

Izomerizarea, de la acidul trans-cinamic la acidul cis-cinamic poate fi activată de către radiațiile ultraviolete dar, se pare că, în plantă, are loc numai pe cale enzimatică.

În ce privesc substituiții de pe nucleul cumarinic, au fost întreprinse cercetări care au condus, deocamdată, la unele concluzii în legătură cu substituiția la C7. Apariția oxidrilului din poziția 7 se explică prin posibilitatea existenței a două căi de oxidare ale acidului trans-cinamic, conform regulilor de substituție în nucleul benzenic.

Conform celor știute, apariția derivaților substituiți în poziția 7 la nucleul cumarinic se reduce la posibilitatea oxidării acidului cinamic numai în orto sau în para, concomitent. Astfel, acidul trans-cinamic se poate oxida mai întâi la C4 (poziția para) și apoi la C2 (orto). Se formează astfel derivații dihidroxilați și care pot fi glicozidați la oxidrilul din 2, eventual metoxilați la C4. În continuare, reacțiile biochimice decurg după schema prezentată anterior, când se formează 7-hidroxicumarina (umbeliferona) sau 7-metoxicumarina (herniarina).

După unele păreri, izomerizarea derivaților transcinamici la formele cis ar fi o reacție fotochimică (K.G. Edwards, J.R. Stoker, 1968). Totuși, experiențe efectuate cu diferite țesuturi ale speciei *Prunus mahaleb* au arătat că pornind de la aceiași DL-fenilalanină-3-¹⁴C marcată se ajunge la cumarină sau herniarină după variația echipamentului enzimatic al țesuturilor respective (J. Favre-Bonvin, M. Massias, C. Mentzer, 1968). Diferiți precursori administrați semințelor de tutun au arătat că scopoletozida se formează din acidul ferulic glicozidat, bineînțeles după respectiva oxidare în poziția 2 (W. Steck, 1967) (fig. 52).

Enzimele izolate din *Aspergillus fumigatus*, izolat, la rîndul său din finul alterat, au permis, să se determine secvențele metabolice care conduc la formarea 4-hidroxicumarinei și a dicumarolului. Precursorul, de data aceasta, nu mai este acidul trans-cinamic, ci acidul transdihidrocinamic, respectiv acidul melilotic, (A. Bye, H. King, 1970) (fig. 53).

Toți intermediarii din schema nr. 59 au fost identificați în finul alterat și infestat cu *Aspergillus fumigatus*. Autorii mai sugerează că în reacțiile de transformare a acidului melilotic pînă la 4-hidroxicumarina, toți derivații acizi sînt activați prin tiolesterificare cu acetil coenzimă A:

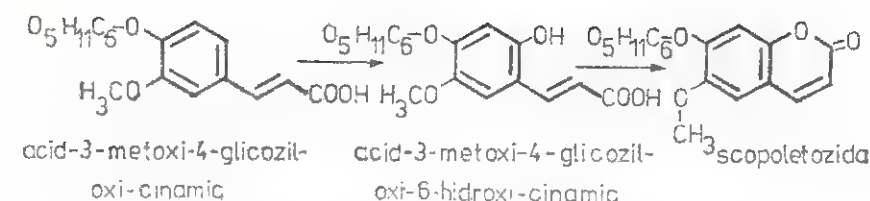
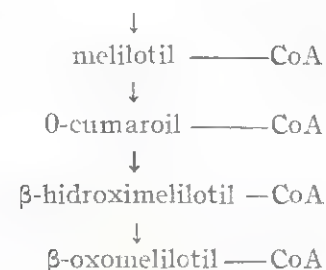


Fig. 52 — Formarea scopoletozidei din acidul ferulic glicozidat

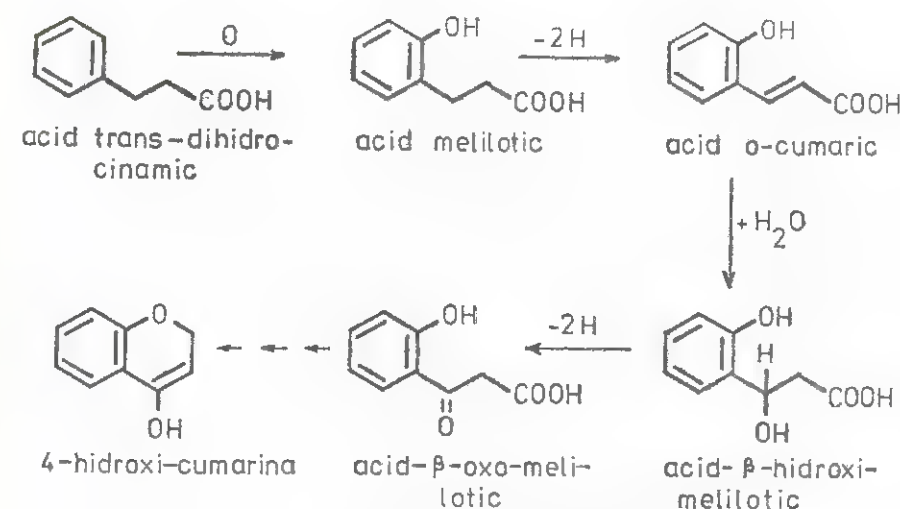


Fig. 53 — Biosinteza 4-hidroxicumarinei

Același lucru îl precizează M.H. Zenk, încă din 1965, pentru derivații acidului benzoic.

Un grup de cumarine foarte important din punct de vedere terapeutic, este cel al furanocumarinelor. Acestea sînt cumarine care au substituit un nucleu furanic în poziția 6, 7. De fapt, pentru biosinteza furanocumarinelor trebuie să ne referim, mai întâi, la o altă categorie de cumarine substituie și anume la cea a terpenilcumarinelor. Acestea sînt cumarine care au grefată în poziția 5, 6 sau 8, una sau mai multe unități hemiterpenil.

Cînd gruparea hemiterpenil este substituită la C6, se poate închide, ca urmare a unor reacții încă incomplet clarificate, ciclul furanic pentru a conduce la furanocumarine. Pentru aceasta, catena hemiterpenică trebuie să sufere o serie de oxidări, pentru ca, în ultimă instanță, prin competiție cu oxidrilul din poziția 7 al nucleului cumarinic, să închidă ciclul furanic. De altfel, H.G. Flass (1966) a preconizat că furanocumarinele din rădăcina de *Pimpinella magna* se formează din acid cinamic și acid mevalonic (unitate biogenetică C-5) prin intermediul umbeliferonei și nu al cumarinei (4) (M. Luckner, 1971).

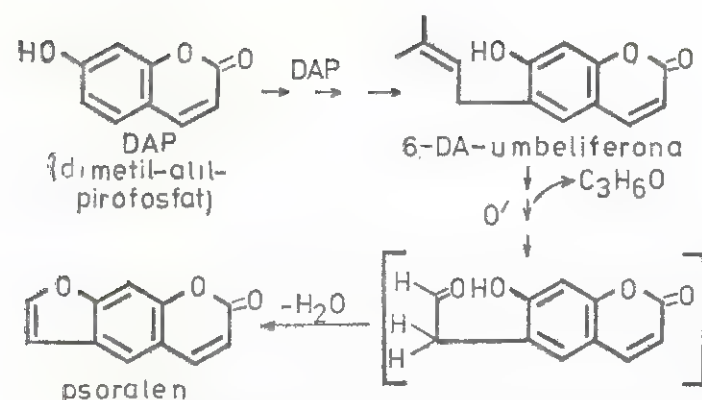


Fig. 54 — Biosinteza ipotetică a furanocumarinelor (DAP: dimetilalilpirofosfat)

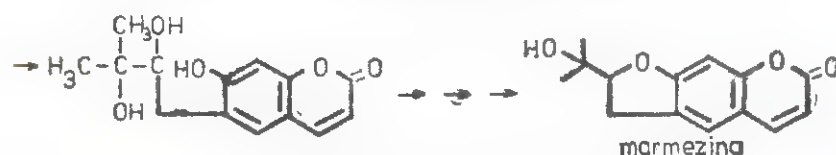
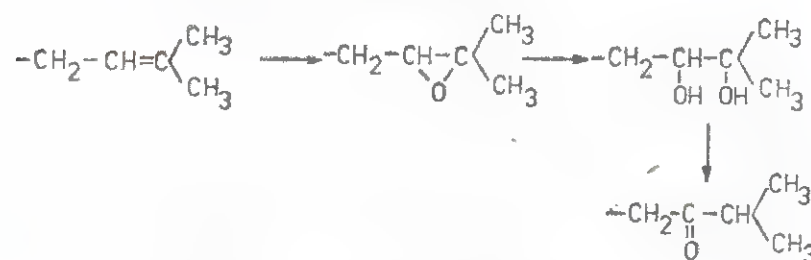


Fig. 56 — Posibilitate de formare a marmezinei

De o manieră asemănătoare, Bassa și colab., (4) au arătat, pentru unele specii de *Prangos pabularia*, că radicalul hemiterpenil poate să formeze un cetoderivat ca urmare a următoarelor reacții:

Gruparea hemiterpenil, ca de altfel și unele catene sescviterpenice, se pot fixa pe nucleul cumarinic, fie prin substituție ca în cazul de mai sus, fie prin intermediul unui atom de oxigen (legătură eterică) ca în cazul xantotoxinei, bergaptenului sau a izopimpinelinei (fig. 54, 55).

Se poate însă ca radicalul hemiterpenil să nu fie degradat prin oxidare și atunci iau naștere structuri de tipul marmezinei (fig. 56).

Când radicalul hemiterpenil este substituit la C8, există posibilitatea închiderii unui nou ciclu piranic, ca în cazul visnaganului (vezi *Ammi visnagae* fructus) sau, cum a fost demonstrat (B.O. Linn și colab., 1963), în cazul 2,2-dimetilpiranocromenelor (A.B. Turner, 1964).

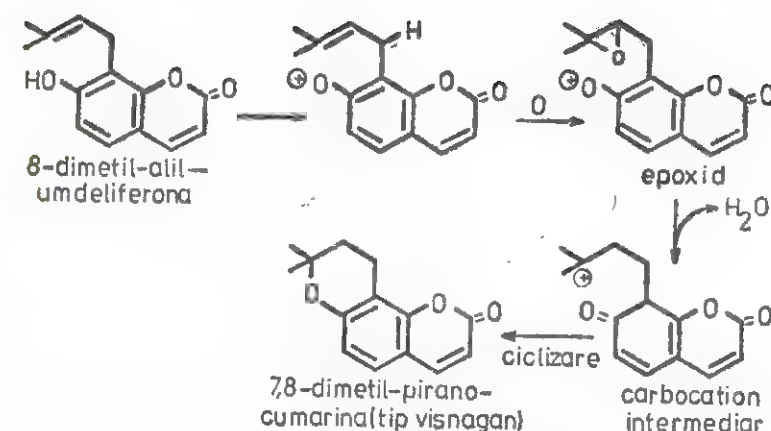
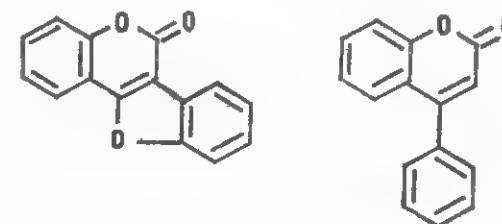


Fig. 57 — Posibilitate de biosinteză a piranocumarinelor de tip visnagan

Derivați interesanți ai nucleului cumarinic, despre care se va de taila la capitolul respectiv, sînt însă substituenții fenilici la C3 (tip cumestrol) sau C4 (tip dalbergina).



7. 4-fenilcumarine (tip cumestan); 3-fenilcumarine (tip dalbergina)

2.6.2.2. Biosinteza compușilor cu structură lignanică

Lignanele reprezintă produși de condensare fenil-propanici, existenți sub formă macromoleculară, în urma legării lor prin catene laterale.

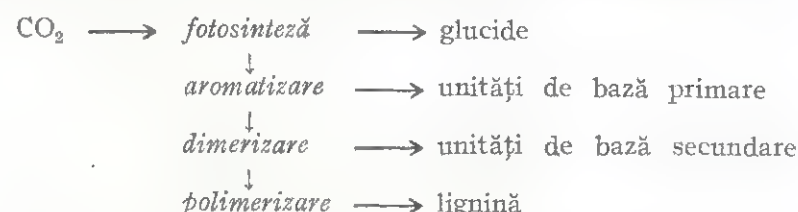
Se pare că locul de formare al ligninelor (macromolecule lignanice) este țesutul cambial, unul din precursori fiind, cu siguranță, alcoolul coniferilic sau alți alcooli corespunzători derivaților cinamici: alcoolul siringilic, alcoolul p-cumarilic etc.

Lucrări efectuate după război au arătat că alcoolul coniferilic, cu structura sa fenilpropanică, este oxidat de peroxidaze, la lignine (S.A. Brown, 1963, 1964, 1966; F.F. Nord, 1965).

Cercetări întreprinse de Freudenberg, Seshadri, Bernfeld, Brown, au condus la stabilirea detaliilor în care pentru biosinteza ligninelor, este necesară prezența alcoolului coniferilic, drept precursor (vezi capitolul produși cu substanțe lignanice). Acesta se formează pornind de la fenilalanină, prin intermediul acidului ferulic și este depozitat în țesuturi sub

formă de coniferozidă (T. Higuchi, S.T. Brown, 1963; S.T. Brown, 1969) (6).

Privind procesul de formare al ligninei, în ansamblu, F.F. Nord a propus următoarea schemă generală (al II-lea Simpozion de Chimia și Tehnologia celulozei și hârtiei, Iași, 1965, p. 342):



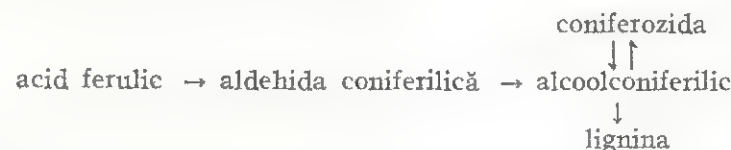
Primele două faze, fotosinteza și aromatizarea, decurg după mecanismele arătate anterior și nu mai insistăm asupra acestor aspecte. Cea mai interesantă, din punctul nostru de vedere, este cea de-a treia fază, dimerizarea, deoarece substanțele care se formează în această fază sînt dotate cu acțiune farmacodinamică.

În primul rînd, încă din 1955 Brown și Neish arătasera că acidul șikimic și fenilalanina iau parte la biosinteza ligninei. Fenilalanina este degradată la derivați cinamici, așa cum au arătat Konkol și Conn (1962), care au identificat în legume o fenilalanin-amonia-liază (fenilalaninază), enzimă care are proprietatea de a scoate gruparea aminică din catena laterală a aminoacidului. În schimb, este introdusă o dublă legătură în poziția α - β a catenei laterale cu formarea acidului trans-cinamic.

O astfel de enzimă este, în general, răspîdită în plante (S. Yoshida, M. Shimokoryama, 1965). Mai tîrziu, Neish a găsit o enzimă analoagă tirozinei (tirozinamonialiaza sau tiraza) și care convertește tirozina la acid p-hidroxitranscinamic sau p-cumaric (A.G. Neish, 1961).

În continuare, acidul p-cumaric este transformat printr-o reacție de ortohidroxilare a fenolilor, cu ajutorul complexelor enzimatice fenolaze, în acid cafeic, ferulic și sinapic, ca intermediari figurînd și acizii fenil-lactic și p-hidroxifenil-lactic, așa cum au arătat Higuchi și Brown în experiențe cu substanțe marcate.

Dacă oxidarea acidului p-cumaric la acid cafeic decurge mai simplu, transformarea acidului ferulic în alcool coniferilic are loc prin intermediul aldehidei coniferilice ca în schema:



Se pare că introducerea celei de a doua grupări hidroxil la acidul p-cumaric, în orto față de prima, este catalizată de o fenolază. O-metilarea acidului cafeic la acid ferulic, de unde rezultă grupările metoxil ale ligninei, se face cu ajutorul grupării S-metil al metioninei. Este vorba de o meta-O-metiltransferază a cărei coenzimă este formată din S-adenozil-metionină (B. J. Finkle, R. F. Nelson, 1963).

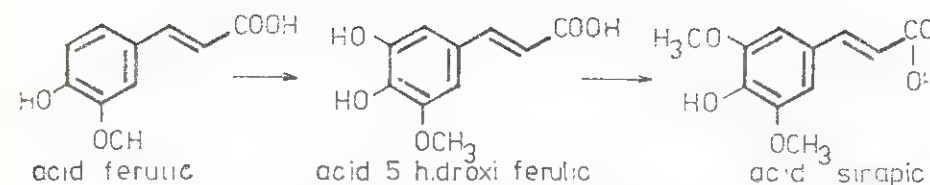
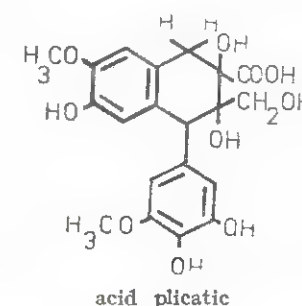


Fig. 58 — Trecerea acidului ferulic în acid sinapic

La angiosperme, care folosesc ca monomeri atît alcoolul coniferilic cît și sinapic, trebuie introdusă și o a doua grupare metoxil în cea de-a doua poziție meta a acidului cinamic. Lucrările lui Mc Callo și Neish, pe *Salvia*, au arătat că acidul sinapic poate fi sintetizat din acid ferulic marcat, iar acidul ^{14}C -sinapic este convertit în lignină. Ca intermediar în sinteza acidului sinapic se formează, mai întîi, acid 5-hidroxi-ferulic.

Acidul 5-hidroxi-ferulic se găsește mai rar în plante sau în cantități reduse, ceea ce se poate explica prin metilarea foarte rapidă a noii grupări metahidroxil, de către o catechol-O-metiltransferază, pentru formarea acidului sinapic. Acizii sinapic și ferulic ar constitui apoi originea grupărilor vaniloil- și siringoil- din structura ligninei. De altfel, acidul sinapic- $2\text{-}^{14}\text{C}$ este convertit de șase ori mai repede în sinapil-lignină, decît coniferil-lignina (T. Higuchi, S. A. Brown, 1963).

Cînd acidul 5-hidroxi-ferulic nu este metoxilat, datorită inhibării enzimei care realizează metoxilarea oxidrilului din poziția 5, așa cum se întîmplă la *Thuja plicata*, se formează acid plicatic care este un derivat lignanic al acidului mai sus citat. Acidul plicatic se transformă în thujaplicină, derivat tropolonice care se acumulează în cantitate mare, ori se știe de la organismele animale că tropolonele inhibă funcția catechol-O-metiltransferazelor (B. Belleau, J. J. Burba, 1961).



Cercetări întreprinse pe plantule de *Pinus strobus* norvegian au arătat că treapta finală în formarea monomerilor ligninei constă în reducerea grupării carboxil a acizilor p-cumaric, ferulic sau sinapic, la o grupare metilol. Folosind substanțe marcate cu ^{14}C s-a demonstrat că coniferozida nu este utilizată, de către plantă, la formarea ligninei, dar că reprezintă, în schimb, o rezervă de alcool coniferilic. Din această rezervă se eliberează alcoolul, conform nevoilor plantei, sub acțiunea unei cambial- β -glucozidaze (K. Freudenberg și colab., 1952).

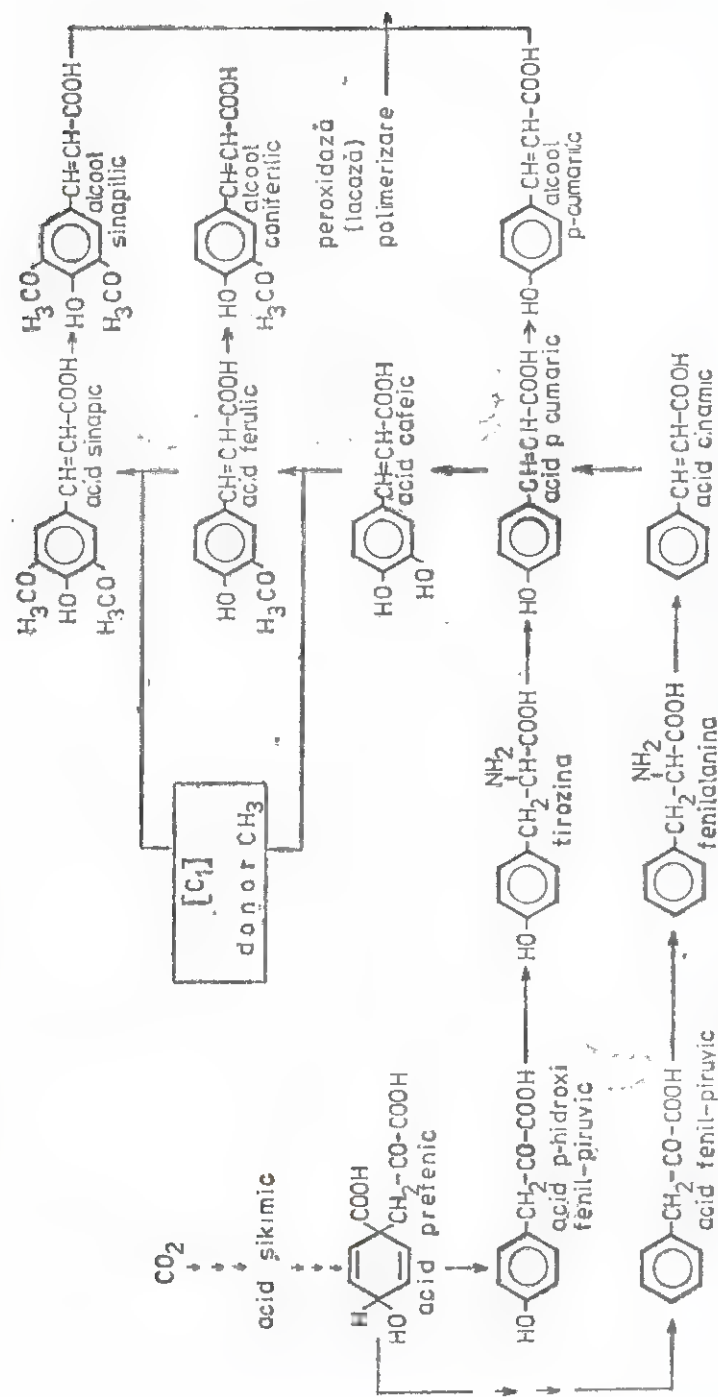


Fig. 59 — Formarea monomerilor lignanici (după S. A. Brown)

În schema elaborată de Brown sînt redată fazele prezentate în rîndurile de mai sus (S. T. Brown, 1964) (fig. 59).

Următoarea fază a biosintezei ligninei constă în dimerizarea monomerilor înfățișați mai sus. Pentru aceasta, Freudenberg și Schlüter (1955) au arătat că alcoolul coniferilic, ca și ceilalți fenoli cinamilici, amintiți mai sus, sînt dehidrogenați pe cale enzimatică pentru a forma o serie de radicali liberi mezomeri, dotați cu o mare reactivitate (S. T. Brown, 1969; T. S. Sudikov și col., 1971).

Pornind de la acești radicali liberi este posibilă condensarea a două molecule de alcool coniferilic (mezoferilic) în diverse poziții, conform unei scheme la elaborarea căreia au contribuit Freudenberg, Seshadri, Bernfeld, Brown etc.

În prezența unei enzime dehidrogenante, de tip lacază (fenoldehidrogenază), două molecule de alcool coniferilic, sub formă de radical liber, suferă o cuplare la carbonul 2 din catena propanică, conducînd la dimeri de tipul reprezentăți.

În ce ne privește, ne vom rezuma numai la trei tipuri de dimeri lignanici, așa cum reiese din schemă și anume tipul pinorezinol, tipul cubebină și tipul conidrină, deoarece numai aceștia au găsit aplicații în terapeutică (fig. 60, 61).

Fazele intermediare nu se cunosc încă cu destulă precizie, se știe totuși că acestea se petrec prin dehidrogenări succesive și transport de electroni. În ce privește policondensarea la lignine, diferită după poziția taxonomică a plantei considerate, aceasta nu ne mai interesează, ligninele obținute la fabricile de hîrtie slujind ca materie primă pentru obținerea vanilinei, prin degradare oxidativă industrială, sau pentru o serie de rășini sintetice.

2.7. Biosinteza compușilor cu structură flavonoidică

Corpii cu structură aromatică de care am luat cunoștință în ultimile capitole proveneau prin închiderea unei catene, structura ciclică reprezentativă care rezulta fiind considerată cea provenind din acidul șikimic.

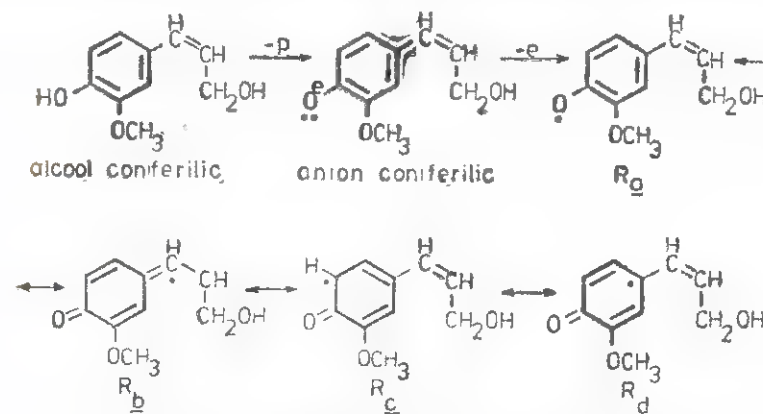


Fig. 60 — Produși de mezomerizare ai alcoolului coniferilic sub formă de radicali liberi

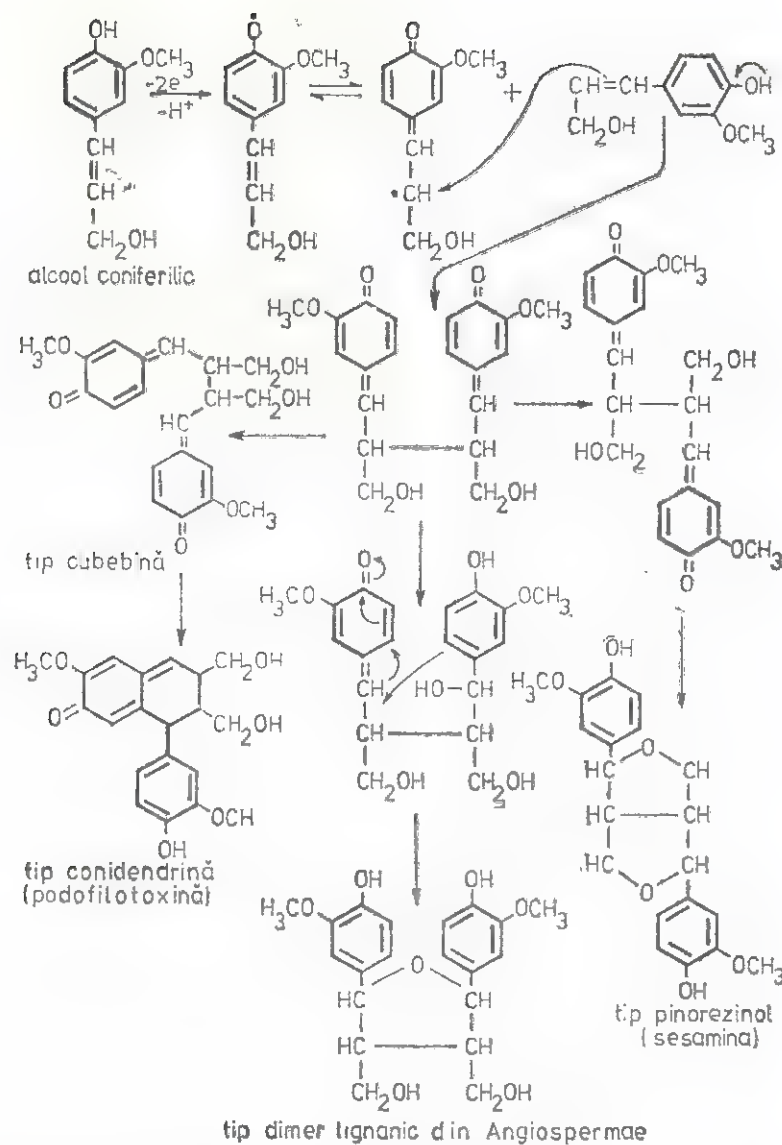


Fig. 61 — Biosinteza dimerilor lignanici

Dacă acestui sistem ciclic i se asociază un alt tip de aromatizare, prin acil-condensare, vom asista la biosinteza mixtă a unor compuși cu amplă răspândire în lumea vegetală și care furnizează, totodată, prețioase medicamente arsenalului terapeutic.

Ca atare, în biosinteza structurii flavonoidice o importanță deosebită o capătă, așa cum s-a demonstrat de nenumărate ori în decursul ultimilor trei decenii, formarea unui schelet de bază difenil-propanic, $C_6-C_3-C_6$.

Încă din 1952, Mentzer preconizase că structura flavonoidică se formează prin condensarea unui acid fenil-propanic cu o moleculă de floriglucină, ceea ce nu era departe de adevăr (H. Rzakowska—Bodalska, W. Olechnowicz—Stepien, 1973).

Cercetări ulterioare au arătat că ciclul A, cel al floriglucinei, se formează din unități $[C_2]$ pe când ciclul B, confirmând presupunerea lui Mentzer, se formează din unități fenil-propanice, pe calea acidului șikimic.

În ce privește derivatul fenil-propanic necesar închiderii ciclului B, acesta este un derivat cinamic care se formează pe calea obișnuită de biosinteză a nucleului aromatic, adică cea a acidului șikimic.

Așa cum reiese din figură, derivatul fenil-propanic, sub formă de acid hidroxi- sau metoxi-cinamic, nu participă, în continuare la biosinteza nucleului flavonoidic ca atare, ci sub formă activată cu ajutorul coenzimei A. Aceasta face ca derivatul cinamil-coenzimă A să poată fi condensat, în continuare cu unitățile $[C_2]$, sub formă de acetil- sau malonil-coenzimă A (14). Condensarea are loc în trepte, iar fiecare unitate de doi

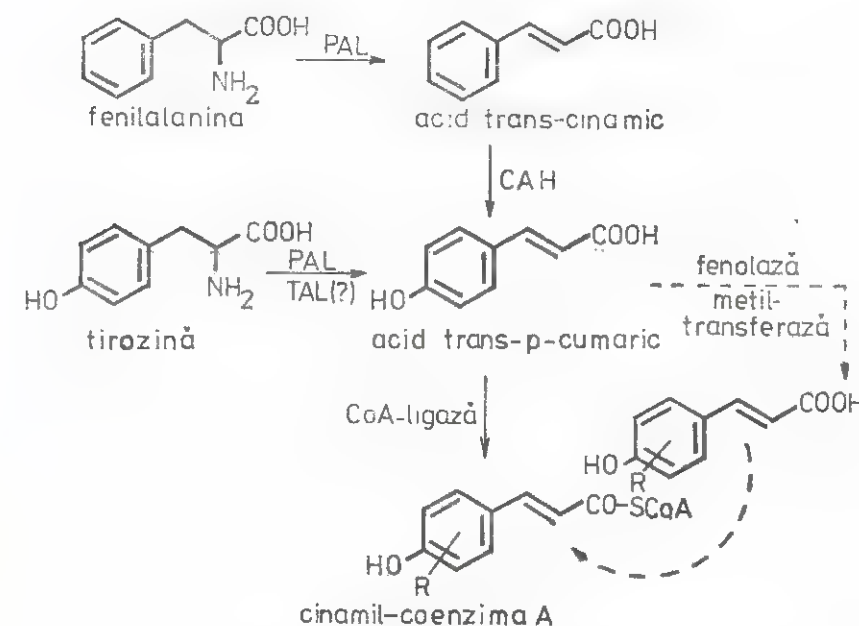


Fig. 62 — Formarea și activarea derivatului fenilpropanic (ciclul B)

PAL: fenilalaninamonialiază

TAL: tirozinamonialiază

CAH: cinamicacid-4-hidroxilază

R: grupă OH sau OCH_3 în diferite poziții ale ciclului B

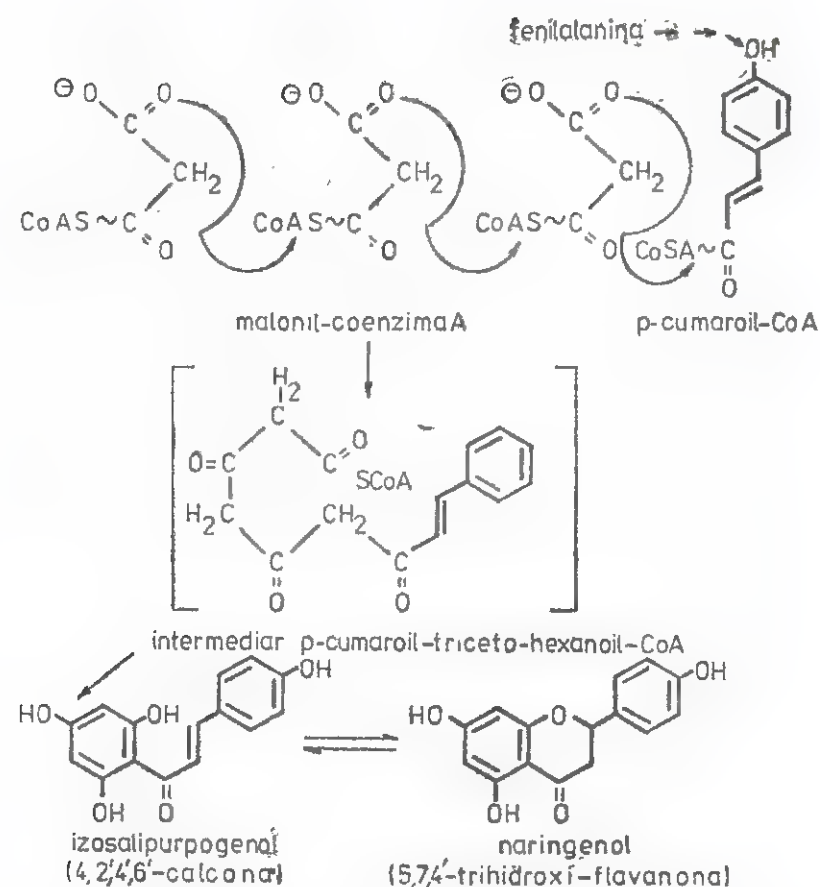


Fig. 63 — Închiderea nucleului flavonoidic (2-fenilbenzopiranic)

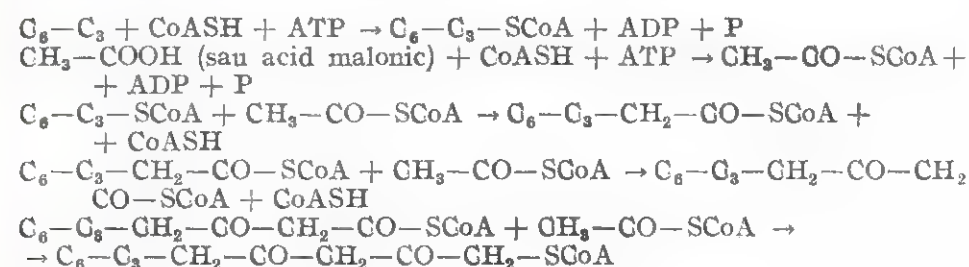
atomi de carbon este, de asemenea, activată sub formă, mai probabil, de malonil-coenzimă A (fig. 62).

La început se formează o catenă poli-cetometilenică, din șase atomi de carbon și care vor închide ciclul floriglucinei ca urmare a eliminării unei molecule de coenzimă A și a unui proces de enolizare a 1,3,5-triceto-ciclohexanolului format. Se ajunge, în felul acesta, la derivatul difenil-propanic ($C_6-C_3-C_6$) sub forma calconei care, apoi, închide definitiv structura nucleului flavonic, printr-o ciclizare (fig. 63).

Schema de mai sus, elaborată întâi de Birch și Donovan (1953), a fost extinsă de Grisebach (1962) și apoi reluată și demonstrată în numeroase experiențe de autori ca Grisebach, Barz, Sutter, Amrhein, Zenk, Resnik, Urban, Underhill, Watkin, Neish, Geissman, Harborne, Swain etc.

Condensarea p-cumaroil-coenzimei A are loc în direcția de la dreapta la stânga, după sistemul cap-coadă, din schema de mai jos și se produce

după următoarele secvențe, catalizarea sa fiind asigurată de o calcon-flavon-sintetază :



fenil-piruvil-triceto-hexanoil-CoA

Fig. 64 — Elongarea catenei policeto-metilenice după condensarea primei unități acetat cu radicalul fenil-piruvic

Ciclizarea și aromatizarea catenei policeto-metilenice, la nucleul de floriglucină, are loc prin eliminarea unei ultime molecule de coenzimă A când se închide ciclul 1,3,5-triceto-ciclohexanolului care, apoi, printr-o tautomerie enol-cetonă, configurează structura trifenică a floriglucinei.

Că așa stau lucrurile, iar că oxidrili din ciclul A al calconelor trebuie să fie totdeauna în pozițiile 2', 4', 6', iar la celelalte flavonoide în pozițiile 5 și 7, a fost demonstrat cu ajutorul substanțelor pozițional marcate și utilizate în experiențele de biosinteză *in vivo*. (fig. 65)

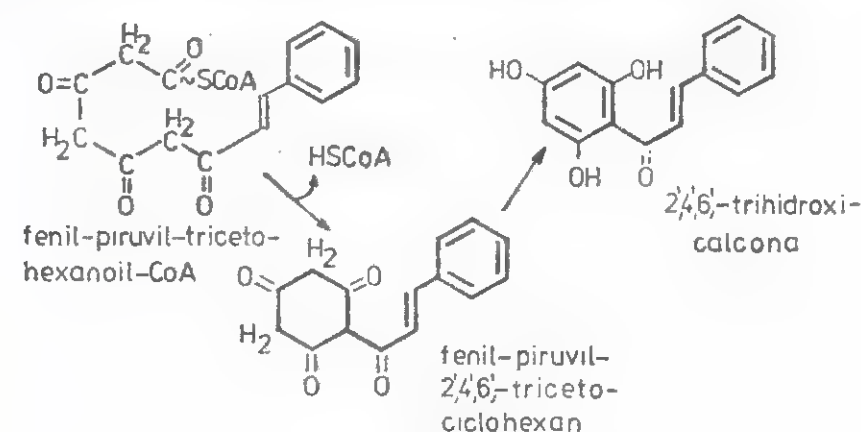


Fig. 65 — Închiderea ciclului floriglucinic în timpul biosintezei calconei

Grupările oxidril din pozițiile 2', 4', 6' la calcone și 5, 7 la nucleul benzopiranic sînt obligatorii, deoarece ele provin din funcțiile carboxil ale radicalilor acetil utilizați de celula vegetală sub formă de acetil- sau malonil-coenzimă A (fig. 66).

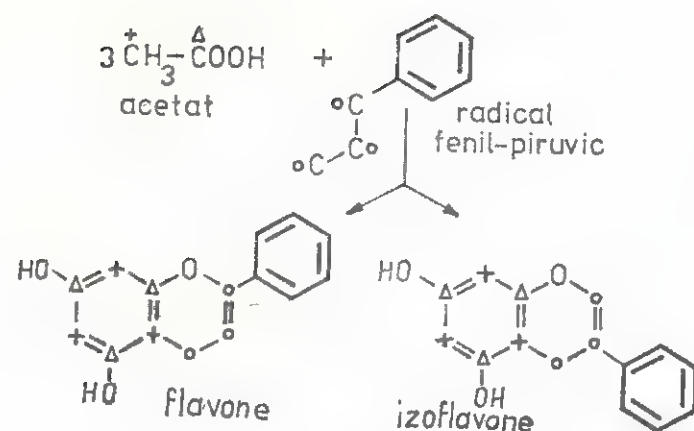


Fig. 66 — Originea atomilor de carbon și a grupărilor oxidril în nucleul flavonic

În ce privesc izoflavonele, cu toată poziția radicalului fenil la carbonul 3, ceilalți atomi de carbon ai restului piruvil rămân în aceleași poziții, radicalul fenil fiind cel ce se mută (D. J. Reed și colab., 1973).

Prin marcarea diferențiată a atomilor de carbon ai restului piruvil, se poate constata că atât în calcone, cât și în flavone și izoflavone, atomii de carbon 2, 3 și 4' au, de fiecare dată, aceeași origine (fig. 67).

În ce privește hidroxilarea în ciclul fenilic substituit în poziția 2, aceasta a fost clarificată prin folosirea derivaților cinamici marcați cu tritii. Oxidarea acidului cinamic la acid p-cumaric are loc în prezența elementelor apei și a NADPH, reacție catalizată de o enzimă specifică, cinamic-acid-4-hidroxilaza.

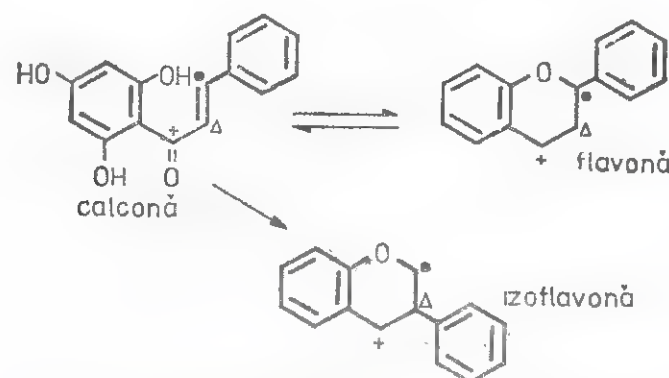


Fig. 67 — Locul atomilor de carbon 2, 3, 4 în structura calconelor, flavonelor și izoflavonelor

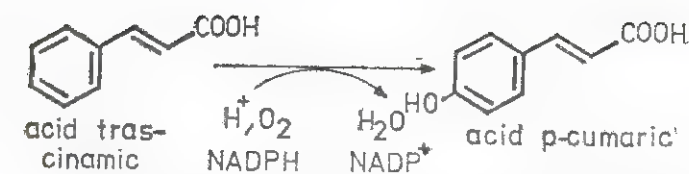


Fig. 68 — Conversia acidului cinamic în acid 4-hidroxicinamic (p-cumaric)

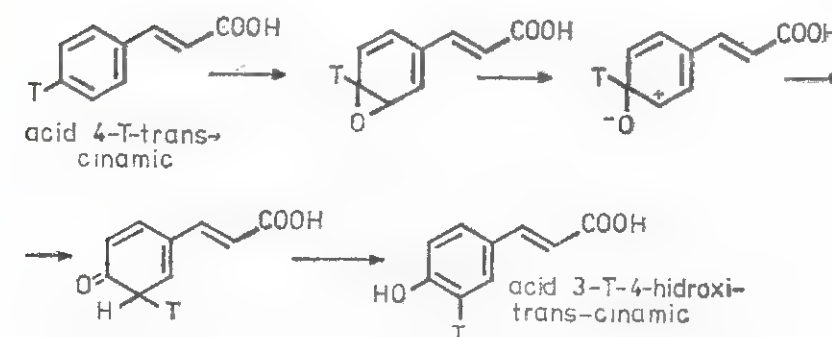


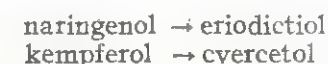
Fig. 69 — Fazele conversiei acidului cinamic la acid p-cumaric

O încercare de a explica secvențele intermediare ale acestei reacții au făcut-o Reed și colaboratorii, folosind acid 4-T-cinamic și un preparat microzomal din frunze de *Cicer arietinum*.³ Conform presupunerilor autorilor citați se formează un carbocation care primește atomul de tritii, din poziția 4', se trece prin stadiul de chinonă, din care apoi se formează gruparea hidroxil.

Hidroxilarea poate avea loc și direct pe nucleul fenilic substituit din structura flavonică, sub influența unor hidroxilaze care au fost izolate din diverse substraturi vegetale, ca semințe înolțite sau plantule de *Fagopyrum aesculentum*, *Cicer arietinum*, *Salvia splendens*, *Petroselinum sativum* etc. S-au determinat secvențe ca acid cinamic → acid p-cumaric → acid cafeic → acid ferulic → acid sinapic (fig. 69).

Folosind homogenate de *Pisum sativum* înolțită și precursori marcați cu tritii, Sutter și Grisebach (1969), pe de o parte și Amrhein și Zenk (1969), pe de alta, au stabilit secvențele reprezentate în figura 70.

Într-o altă serie de experiențe, Grisebach și Barz (1969) au izolat din frunzele de *Beta vulgaris* o fenolază, care are proprietatea de a introduce un oxidril în poziția 3' atunci când carbonul 4' este deja hidroxilat, ca de exemplu:



Cît privește metoxilarea grupărilor oxidril din nucleul fenilic substituit în poziția 2, este catalizată de metiltransferaze existente (identificate și chiar izolate) într-un mare număr de specii vegetale, transferul grupării metil fiind asigurat de S-adenozil-L-metionină (SAM).

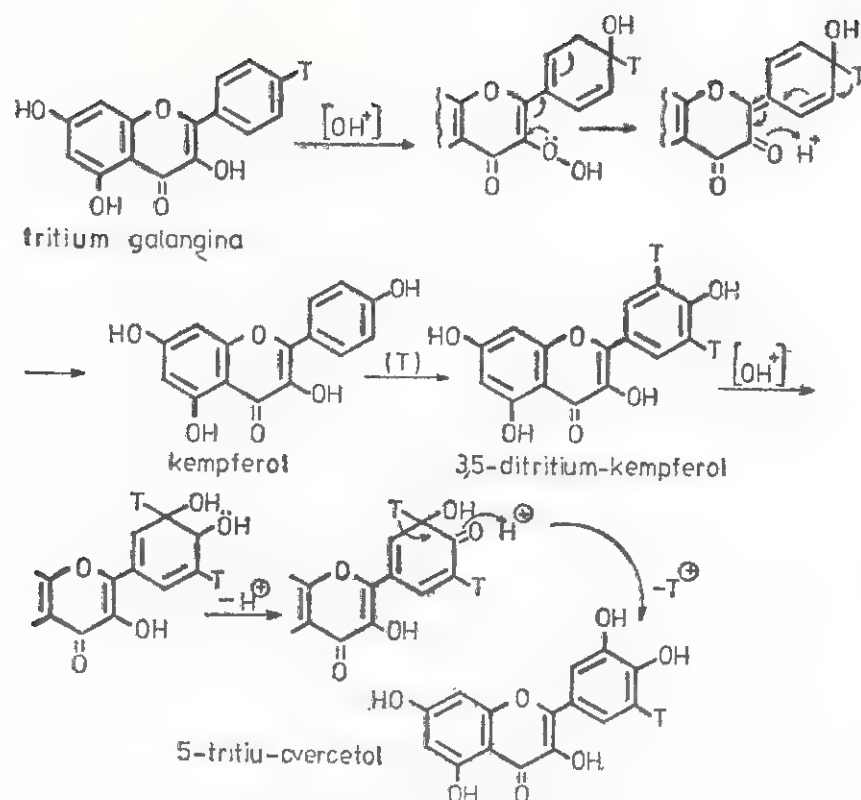


Fig. 70 — Hidroxilarea în nucleul fenilic substituit

Un loc deosebit de important în biosinteza nucleului flavonic îl are oxidrilul din poziția 3. Acesta posedă proprietăți speciale, fiind, din anumite puncte de vedere, cel mai activ dintre oxidrilii nucleului flavonoidic. Se cunosc din schemele prezentate anterior modalitățile de introducere a uneia sau mai multor grupări oxidril pe nucleul fenilic substituit la C2. Acest lucru se petrece, după cum s-a văzut, când în mecanismul biosintetic respectiv, precursorul fenilului substituit este format din acid trans-cinamic. Dacă țesutul vegetal care biosintetizează substanțe flavonice utilizează acidul fenil-piruvic, provenit din oxidarea dezaminativă a fenilalaninei, în acest caz se formează acid fenilenolpiruvic, de regulă sub forma sa fosforilată.

Prin enolizarea acidului fenil-piruvic, oxidrilul care ia naștere prin migrarea protonului de la radicalul metilen către oxigenul cetonic, prefigurează, conform schemei biogenetice a lui Grisebach, oxidrilul de la C3 al flavonolilor. În felul acesta, oxidrilul de la C3 este preformat în precursorii biogenetici ai flavonolilor, aspect ce nu poate fi constatat în cazul precursorilor flavonelor.

Relativ la enolizarea acidului fenil-piruvic, aceasta are loc în cadrul procesului general de tautomerie enol-cetonă, după un mecanism care probabil se desfășoară în trepte (fig. 71).

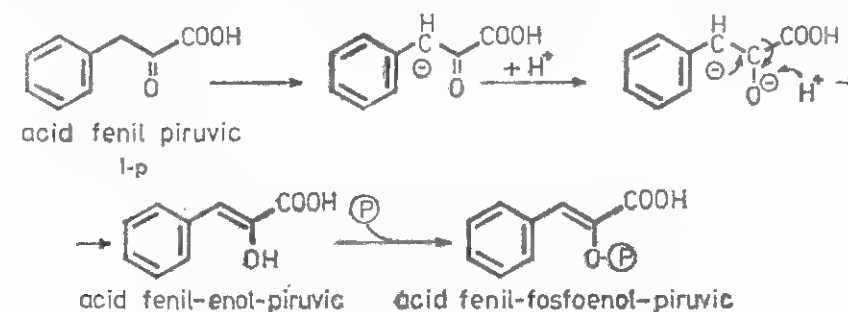


Fig. 71 — Enolizarea acidului fenil-piruvic

Probabil, datorită prezenței carboxilului acidului piruvic tautomerizarea are loc conform tipului de enolizare în mediu acid. Protonul rezultat din disocierea carboxilului exercită un atac electrofil asupra funcției cetonice, ceea ce determină migrarea unui proton de la radicalul metilen, labilizarea unui atom de hidrogen și expulzarea sa ca proton care va reechilibra, în final, carboxilul disociat. Detaliile acestei reacții sînt redată în fig. 72.

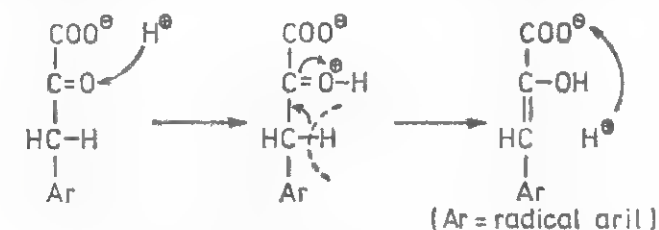
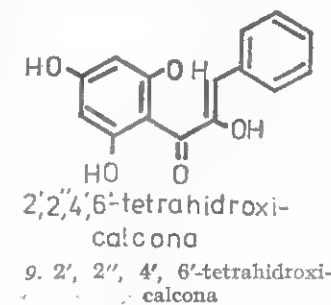


Fig. 72 — Formarea oxidrilului enolic în acidul fenilenol-piruvic

Reacțiile prezentate mai sus, fac ca existența oxidrilului de la C3 din structura flavonolilor, flavononolilor, catehinelor, antocianidolilor etc., să fie prefigurată încă din structura calconelor-precursor corespunzătoare.

La închiderea ciclului piranic, apoi, din calconă, se formează în primul rînd flavonone sau flavononoli și această reacție este catalizată de o calcon-flavonon-izomerază, prima de acest gen implicată specific în biosinteza flavonoideilor. Experiențe efectuate pe semințe în germinație de *Trifolium subterraneum* și *Cicer arietinum* au demonstrat că calconă este cel mai apropiat precursor pentru flavononă. Preparatele enzimactice obținute din semințe de soia, purificate, convertesc 4, 2', 4'-trihidroxi-calconă la (-)-(2S)-7,4'-dihidroxi-flavanonă. Studiile ster-



reochimice întreprinse cu două izoenzime calcon-flavonon-izomeraze, din semințe încolțite de *Phaseolus aureus*, au arătat că un proton (deuteron) este introdus în molecula flavanonei, la închiderea înelului heterociclic, în mod specific de configurație axială, în poziția C3. Este vorba, așa cum se poate constata din fig. 73, de o biosinteză stereospecifică.

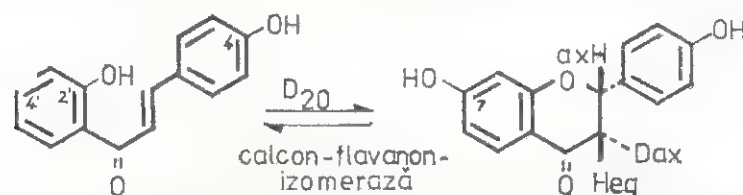
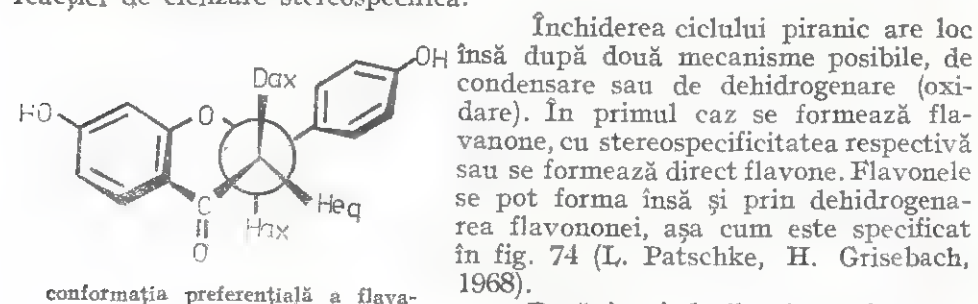


Fig. 73 — Stereospecificitatea reacției de izomerizare catalizată de calcon-flavonon-izomerază; ax: axial, eq: ecuatorial

De fapt, calcon-flavonon-izomeraza există în diverse plante într-o mare varietate de izoenzime, autentice și nu diferențiate numai prin configurația lor proteică.

În ce privește conformația stereochimică a flavononei este urmarea reacției de ciclizare stereospecifică.



conformația preferențială a flavanonei

Dacă în rândurile de mai sus a fost vorba de biosinteza nucleului flavonic, ca atare, trebuie menționat că în plante, în general sînt mai răspîndite glicozidele flavonice (flavonozidele), agliconii reprezentînd elemente de degradare hidrolitică sau stadii intermediare din cursul biosintezei.

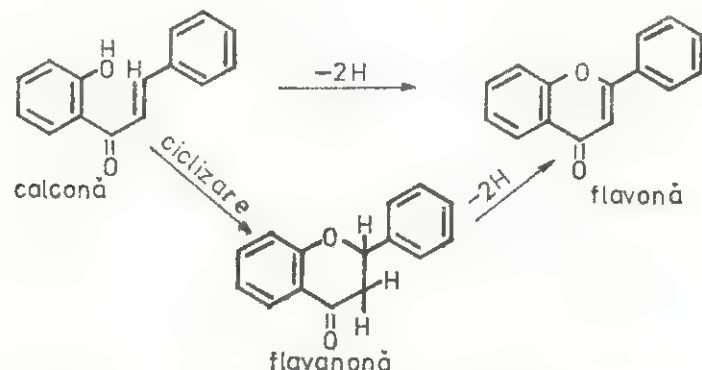


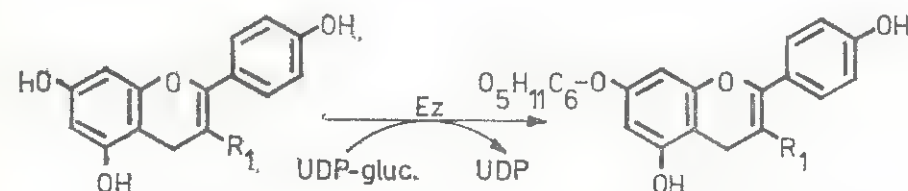
Fig. 74 — Formația flavanonei și flavonei din calconă

Reacțiile de glicozidare sînt catalizate de către enzime specifice, glicozil-transferaze, care dirijează gruparea glicozil (există o specificitate de oză) după poziția hidroxilului glicozidat. Astfel, din suspensia de cultură de celule de *Petroselinum crispum*, au fost izolate două glicoziltransferaze diferite, după cum dirijează glicozidarea în poziția 7 sau 3. Aceleași enzime au fost izolate apoi din frunzele de pătrunjel.

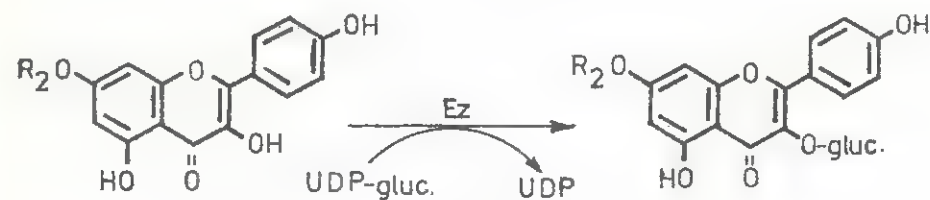
În primul caz este vorba de o UDP:glucoz/flavonol-7-O-glicozil-transferază, în al doilea caz de o UDP:glucoz/flavonol-3-O-glicozil-transferază. Donorul de radicali glucozil poate fi atât UDP- cît și TDP-glucoza. Cele două tipuri de reacții sînt reprezentate în figura 75.

La o grupare glicozidică deja fixată la unul din oxidrili se mai poate adăuga încă una sau mai multe oze, transportate și fixate sub formă de legătură glicozidică, tot de o glicozil-transferază. Astfel, apigenol-7-O-glicozida (cosmosiozida) mai poate lega glicozidic, de molecula de glucoză, încă o moleculă de apioză, pentru a rezulta apiozida (apigenol-7-O-apiozil-glicozida. (Fig. 76)

Cît privește celelalte grupe de flavonoide, acestea reprezintă particularizări ale biosintezei nucleului fenil-2(3)-benzo-piranic, în sensul complicării structurii deja formate sau trecerea la diferite grade de oxidare a ciclului piranic. Astfel, izoflavonele (fig. 77) pot suferi diferite procese de oxidoreducere la ciclul piranic și ciclul fenilic substituit pentru a



Ez=UDP-glucoz:flavon/flavonol-7-O-glicozil-transferază
R₁ = H sau OH₁



Ez=UDP-glucoz:flavonol-3-O-glicozil-transferază
R₂=H sau glucoză

Fig. 75 — Glicozidarea flavonelor în pozițiile 7 sau 3

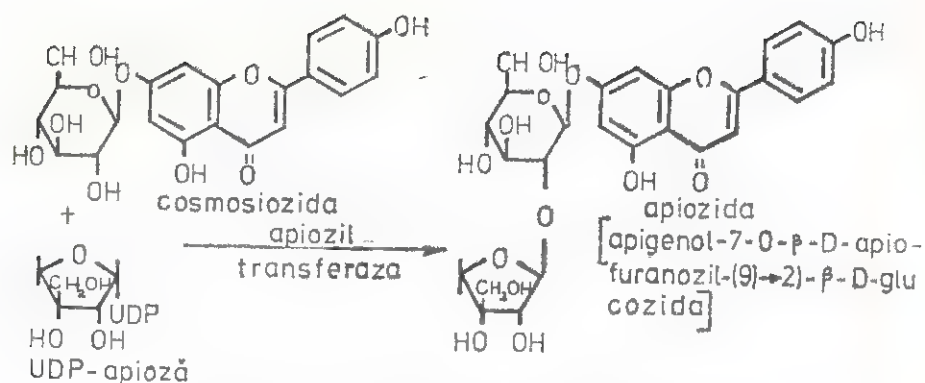


Fig. 76 — Formarea apiozidei din cosmosiozidă

forma o serie de compuși dotați cu importante calități terapeutice. În figura 77 sînt redate relațiile biogenetice prin care, din izoflavone, se formează substanțe active ca rotenonele, cumestanii sau pterocarpanii (43).

Hrănind plantule de *Derris elliptica* cu fenilalanină- 3^{14}C , L. Crombie, C. L. Green și D. A. Whiting (1968) au găsit 87% din radioactivitate în rotenona formată.

Cele arătate pînă în prezent demonstrează că fiecare grupă de flavonoide poate proveni dintr-un precursor C_6-C_3 diferit sau dintr-o matrice comună $\text{C}_6-\text{C}_3-\text{C}_6$, dar care trece printr-o cale biosintetică diferită, pînă la închiderea structurii flavonoidice respective.

Astfel, antocianidolii, flavonoide în care ciclul piranic este oxidat pînă la stadiul de cation piriliu, pot trece intermediar, în calea biosintetică corespunzătoare, printr-o structură de leucoantocian care reprezintă, de fapt, o placă turnantă către antocianidoli sau catehine.

Experiențe efectuate cu macerate din frunze de *Vitis vinifera*, *Viburnum tomentosum*, *Parthenocissus tricuspidata*, *Hedera helix*, *Fagus silvatica*, *Crataegus oxyacantha*, care conțin o enzimă ce are calitatea de a decolora antocianidolii sau antocianozidele, denotă că aceștia pot fi incluși pe cale enzimatică, în circuitul celorlalte structuri flavonoidice.

În ce privește precursorii care conduc la formarea nucleului fenilbenzo-piriliu, sînt aceiași ca și pentru celelalte flavonoide. Astfel, plantule de *Uncaria gambir*, crescute în atmosferă de $^{14}\text{CO}_2$, sintetizează leucoantocian și catehină radioactivă (Dass și Griffiths, 1967); lucrînd cu culturi din rădăcină de morcovi N. Sugano și K. Hayashi (1967) au demonstrat incorporarea acetatului- ^{14}C în ciclul floriglucinic al antocianidolului, iar Hillis (1956), analizînd diferite extracte din scoarța sau inima lemnului unor arbori, a arătat transformarea leucoantocianidolilor în antocianidoli. Aceiași Sugano și Hayashi au stabilit rolul acizilor cinamici, în dauna aminoacizilor aromatici, pentru biosinteza antocianilor în culturile de țesuturi de morcov (1968), ca și incorporarea alanin- $\text{U-}^{14}\text{C}$ și a piruvatului- 1^{14}C în molecula antocianului, dar după ce cei doi precursori au fost convertiți în PEP (1967).

În altă ordine de idei, F. Constabel (1968), H. Scherf și M. Z. Zenk (1968), sau W. E. Hillis și T. Swain (1957), au arătat importanța

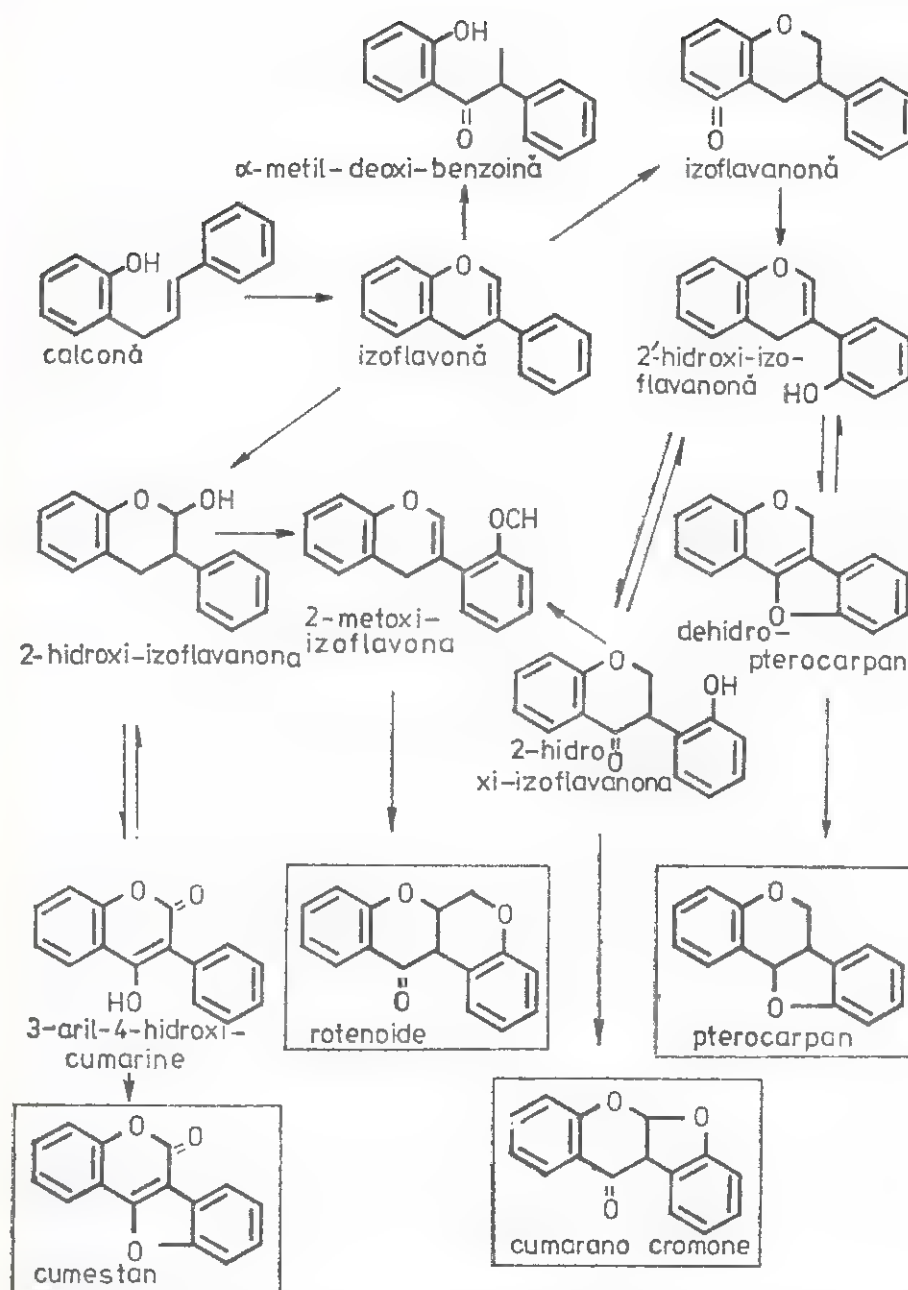


Fig. 77 — Relații biogenetice posibile ale diferitelor grupe de izoflavonoide (după Wong)

prezenței glucozei, dar mai ales a luminii, pentru intensitatea sintezei de antociani. Biosinteza leucoantocianului este foarte importantă, atât pentru trecerea către antociani dar și a altor flavonoide, îndeosebi taninuri catehice. Dacă unele baze purinice și pirimidinice inhibă, ca antagoniști, sinteza antocianilor, riboflavina în schimb stimulează această sinteză. După părerea lui Siegelman și Hendricks (1957), o flavoproteină se comportă drept fotoreceptor pentru energiile înalte, cu alte cuvinte tocmai elementul primar în inducerea formării de antociani.

Lucrând cu plantele de *Impatiens balsamina*, M. Bopp și B. Mathis (1959) au dovedit că după un număr de zile, plantulele ținute la întuneric produc numai leucoantociani, pe când cele continuu luminate sintetizează și antocian. După 16 zile de la germinare se produce numai antocian, cantitatea de leucoantocian scăzând aproape la zero. (vezi tabelul 11).

TABELUL 11

Biosinteza leucoantocianului și antocianului în plantulele de <i>Impatiens balsamina</i>				
vârsta plantulei	întuneric		lumină	
zila	leucoantocian	antocian	leucoantocian	antocian
1	—	—	—	—
3	—	—	—	—
5	+	—	+	—
6	+	—	+	+

În semințele fructelor de cătina albă (*Hippophaë rhamnoides*) a fost evidențiată, în urma oxidării, existența unui complex antocianic format din pelargonidol, cianidol și peonidol, pe când în pericarpul aceluiași fructe, prezența flavonozidelor a trei agliconi flavonici, kempferol, cvercetol și izoramnetol. Existența acestor substanțe poate fi explicată dacă se admite prezența unor leucoantociani, formați dintr-un precursor biogenetic comun și care, funcție de condițiile metabolice, dă naștere la antociani sau flavonoli. În figura 78 este redată această supoziție (Em. Grigorescu, U. Stănescu, 1967).

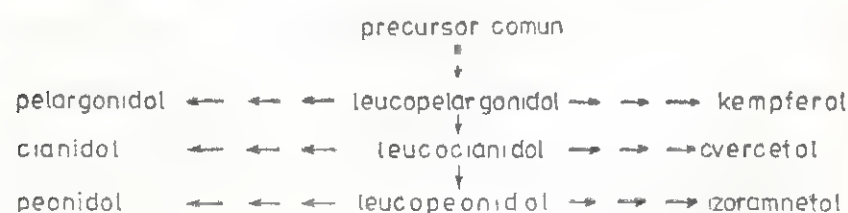


Fig. 78 — Formarea antocianidolilor sau flavonolilor din leucoantocianidoli din fructele de *Hippophaë rhamnoides*

În concluzie, conform schemei elaborate de Haslam și Jacques (1974) se poate explica biosinteza antocianilor și catehinelor, prin intermediul leucoantocianidolului, dar pornind de la aceleași calconă, precursorul comun al tuturor flavonoidelor.

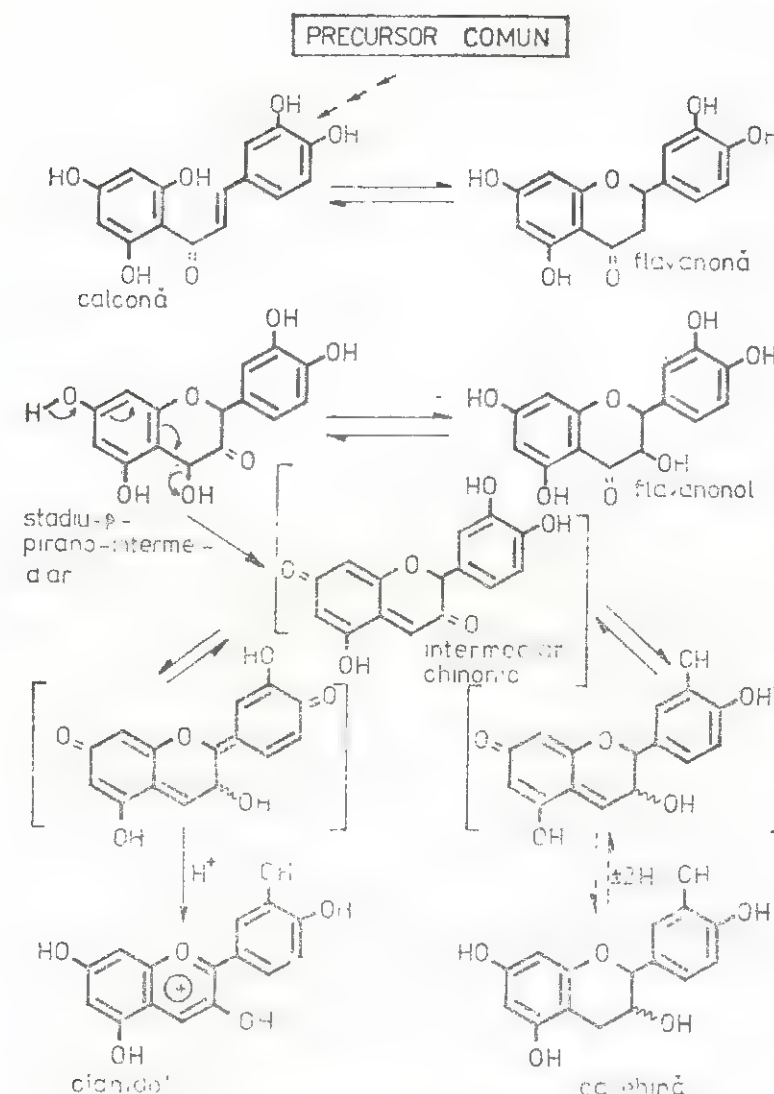


Fig. 79 — Modul de formare al antocianidolilor și catehinelor în metabolismul flavonoidic

O structură deosebită printre flavonoidele simple este și cea a auroneilor. Derivați de benzofuran (nu de benzopiran ca toate celelalte flavonoide), auronele se formează însă, din punct de vedere biogenetic, tot din calconă. Ele sînt, de fapt, din punct de vedere structural, benzol-cumaranone.

Astfel, buteina (2', 3,4,4'-tetrahidroxicalconă) suferă o epoxidare la dubla legătură din catena de propan, rezultînd o epoxibuteină. Prin ciclizare, cu închiderea unui ciclu furanic, rezultă o dihidroxi-auronă care, prin pierderea unei molecule de apă, trece în aurona corespunzătoare (3',4,4'-tetrahidroxiaurona), denumită în acest caz aureuzidină (Fig. 80).

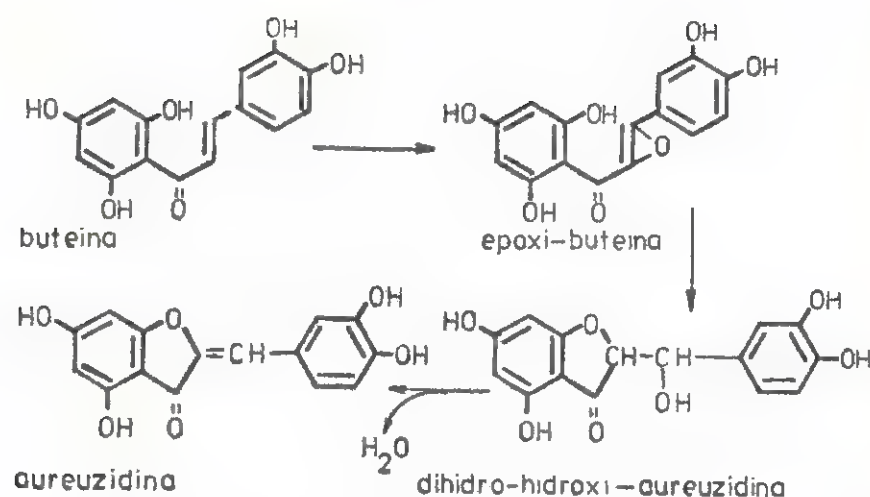


Fig. 80 — Formarea aureuzidinei în florile de *Oxalis cornu*

În sfârșit, una din complicitățile de structură a substanțelor flavonoidice, cel mai frecvent întâlnită (în afara taninurilor catehice), este cea a biflavonoidelor. Acestea sînt constituite din dimeri flavonoidici, la a căror structură iau parte fie două molecule de același tip, fie două molecule diferite. Cînd astfel de dimeri sînt constituiți din două molecule de leucoantocian, sau una de catehină și una de leucoantocian, sînt denumiți proantocianidoli, iar cînd sînt formați din două molecule de catehină, flobafene.

În compoziția chimică a coniferelor, bogate în biflavonoide, au fost puse în evidență p-difenol-oxidaze, enzime care catalizează formarea 3,3',5,5'-tetrametildifenochinonei din 2,6-dimetoxifenol.

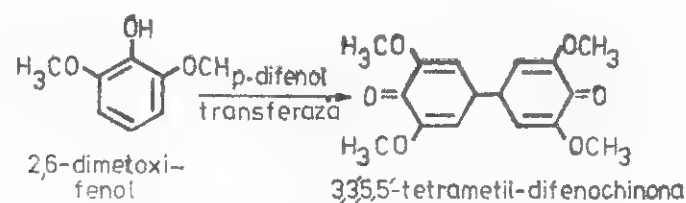


Fig. 81 — Reacția de condensare catalizată de polifenol-oxidază

În mod asemănător și probabil același tip de enzime, catalizează formarea unor biflavonoide ca ginkgetolul, din condensarea apigenolului cu derivatul său metilat în 4' și 7, (R.C. Cambie, 1966; R.C. Cambie, M. A. James, 1967). (Fig. 82)

2.8. Biosinteza derivaților de condensare a unităților acetat

Acidul piruvic, care el însuși poate fi considerat un metabolit al ciclului fotosintezei, poate să sufere o serie de reacții, deosebit de importante pentru biogeneza multor principii active. Astfel conform figurii

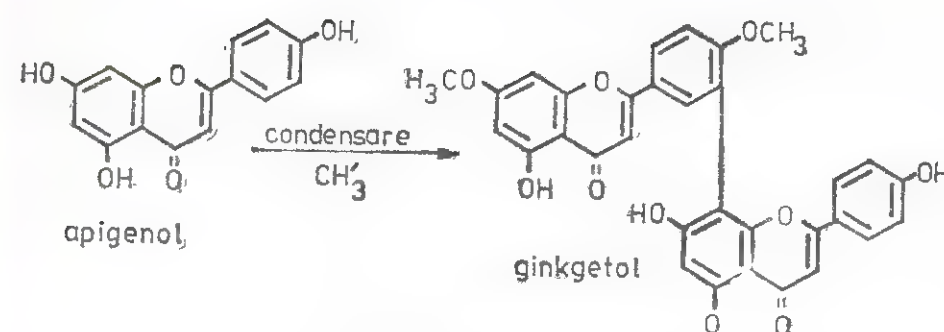


Fig. 82 — Biosinteza ginkgetolului

83, el se poate decarboxila la acetaldehidă care, în urma oxidării, conduce la acid acetic. Acesta, prin legare sub formă de ester cu cofactorul unei transacilaze, prezentă în toate celulele organismelor vii, coenzima A, alcătuiește o formă foarte mobilă a acidului acetic, acetilcoenzima A, în care el devine deosebit de reactiv și este socotit ca o unitate biogenetică $[C_2]$, mai numit și „acid acetic activat”.

La plante se pare, însă, că mai există o posibilitate de formare a acetil-CoA. 5-Fosfo-ribuloza, important component al ciclului fotosintezei, poate fi scindată prin intervenția unui sistem enzimatic adecvat, în aldehida glicolică și aldehida 3-fosfo-glicerică. Prima este oxidată și fosforilată, pentru ca prin cuplare cu coenzima A să furnizeze, și pe această cale, acetil-CoA. (Fig. 84)

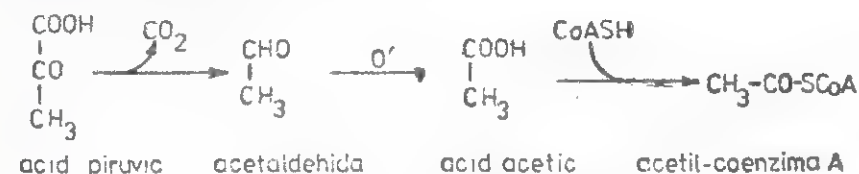


Fig. 83 — Formarea acetilcoenzimei A

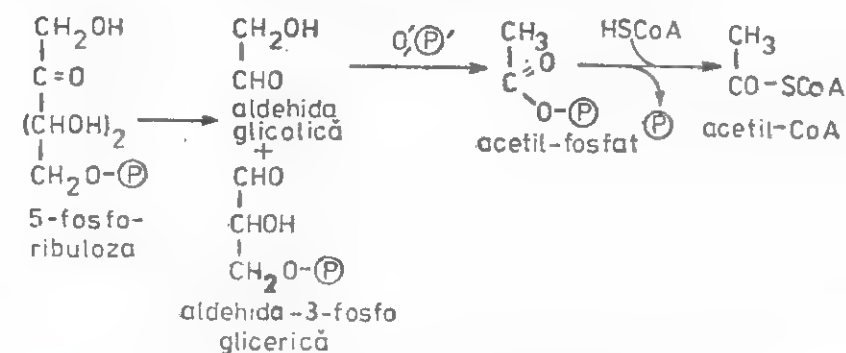


Fig. 84 — Formarea acetil-CoA din fosforibuloză

Avînd rolul de a cataliza transferul de grupe acil, legătura dintre coenzima A și radicalul acetil se realizează prin intermediul unei grupări tiol (vezi formula) ceea ce explică marea sa mobilitate.

Prin intermediul acetyl-coenzimei A, radicalii acetyl se leagă între ei, după sistemul „cap-coadă”, într-un număr oarecare, putând să dea naștere astfel, unor lungi lanțuri policetometilenice, ca în reacția (Fig. 85):

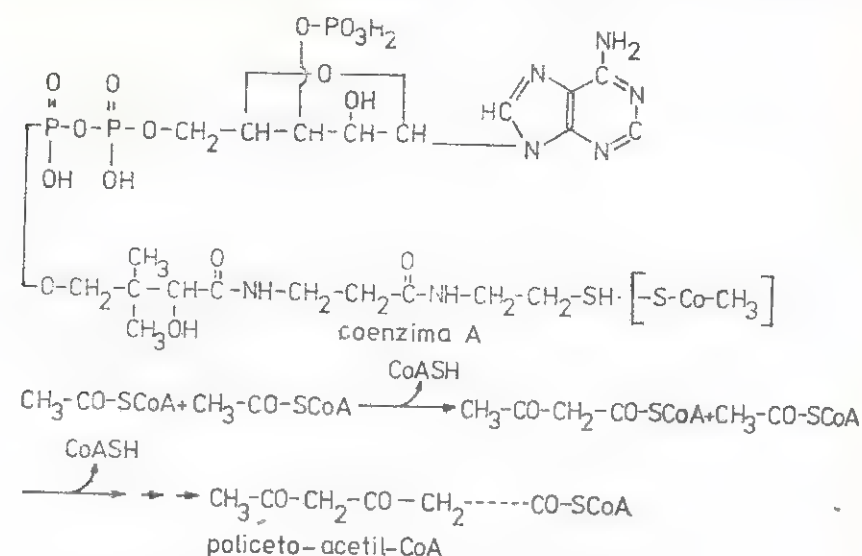


Fig. 85 — Formarea lanțurilor policetometilenice din acetyl-CoA

De fapt, coenzima A este cel mai important agent de acilare din organismele vii. Ea participă nu numai la transportul resturilor acetyl ci și a altor resturi acil, cum ar fi resturile succinil, benzil, palmitil, stearil etc.

Cercetările lui Lynen (1958—1961) și apoi ale altor grupe de cercetători (Wakil, Vagelos, Brady etc.) au arătat însă că mecanismul de formare al lanțurilor policetometilenice este ceva mai complicat, fiind necesară mai întâi prezența malonil-coenzimei A. Aceasta se formează din acetyl-CoA, prin intermediul unei carboxi-biotin-enzime care fixează un radical carboxil pe molecula acetyl-CoA.

În reacția indicată în figura 86 are loc un proces de trans-carboxilare electofilă datorită atracției electronice a sistemului ureidic, care se comportă ca un acid slab, ceea ce face să crească caracterul electofil al grupării carboxilice.

Malonil-coenzima A mai poate rezulta și din ciclul Krebs, prin esterificarea directă a acidului malonic rezultat din reacția de oxidare-decarboxilare a acidului oxal-acetic, cu ajutorul coenzimei A, conform schemei din figura 87.

În continuare, intervine un „complex multienzimatic”, Lynen (1961) care catalizează biosinteza acizilor grași superiori. (pag. 124)

Acid gras-sintetaza este localizată la nivelul reticulului endoplasmatic și, în general, nu permite elaborarea unor acizi grași cu o catenă mai lungă de 16 atomi de carbon (acid palmitic). Enzimele aferente acid gras-sintetazei par a fi fixate într-un sistem steric rigid, prin intermediul

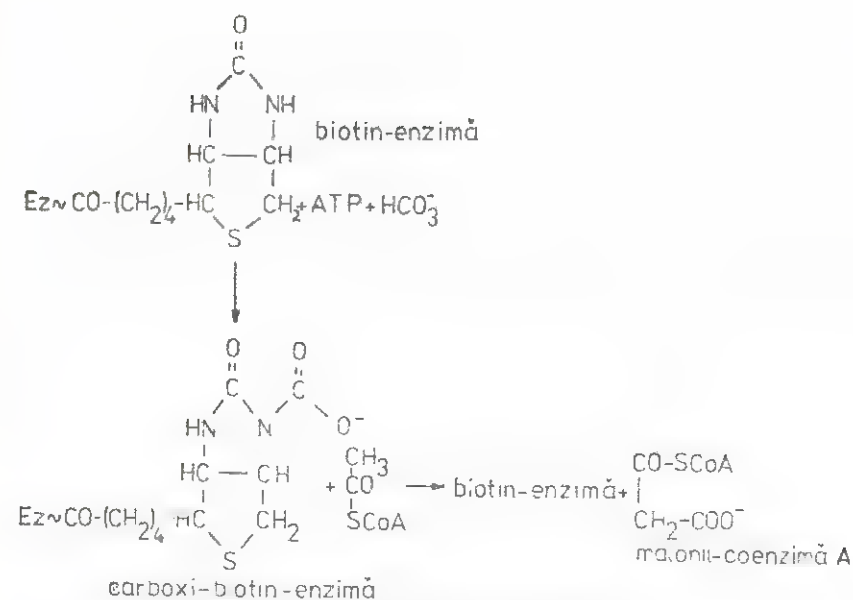


Fig. 86 — Formarea malonilcoenzimei A

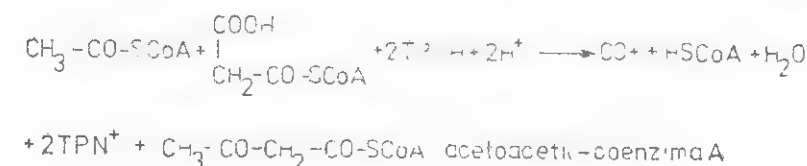


Fig. 87 — Formarea malonil CoA din acid oxalacetic

unei proteine centrale suport, denumită „acyl carrier protein” sau ACP (proteină transportoare de grupări acil). Proteina centrală posedă o greutate moleculară mică și se leagă de alte șase proteine (vezi figura) fiecare având capacitatea de a cataliza o anumită reacție din lanțul biosintetic al acizilor grași.

Complexul multienzimatic acid gras-sintetază a fost izolat de către Lynen din drojdia de bere, apoi purificat și caracterizat de echipa lui Vagelos (1962), care a precizat că enzima este formată din 77 resturi de aminoacizi, cu o singură grupare -SH sub formă de ACP-SH.

Sistemul enzimatic ACP care catalizează sinteza malonil-CoA până la acid palmitic se găsește numai în drojzii și organisme animale, în schimb lipsește la bacterii și plante. La plantele superioare sediul biosintezei acizilor grași este în cloroplaste, probabil și în mitocondrii; enzimele care participă la acest complex sînt legate de membrane.

În afara sistemului enzimatic ce asigură biosinteza acizilor C₁₆, respectiv C₁₈ (acid palmitic, acid stearic) mai există două sisteme enzimice pentru elongarea catenei pînă la C₂₂ și C₂₄, la plante pînă la C₃₀. Aceste sisteme realizează reacții de condensare nu prin intermediul ACP, ci dimpotrivă cu ajutorul coenzimei A.

Unul dintre aceste sisteme, de natură citoplasmatică (microzomală), necesită malonil-CoA și NADPH, se găsește atât la plante cât și la animale și este asemănător ACP. Celălalt sistem, de natură mitocondrială, folosește acetyl-CoA și lipsește la plante.

Pe de altă parte, Stumpf și colaboratorii săi (1975-1977) au stabilit că sistemul enzimatic care asigură biosinteza acizilor grași până la C_{16} este identic cu ACP și ei l-au numit „*novo-system*”. Pentru elongația catenei peste C_{16} , servește un alt sistem enzimatic denumit „*elongation system*”.

În ce privește mecanismul reacțiilor de biosinteză al acizilor grași, o moleculă de acetyl-CoA este cuplată, în sistemul multienzimatic, cu o moleculă de malonil-CoA rezultând o moleculă de acetoacetyl-CoA, cu eliminarea concomitentă de dioxid de carbon.

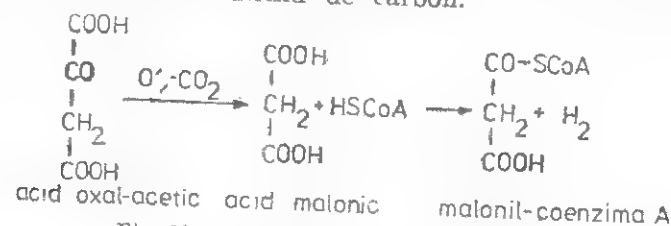


Fig. 88 — Biosinteza acidului acetylacetic

Mecanismul de cuplare al unității acetat pe resturile de acil-CoA necesită prezența în structura acid gras-sintetazei a două grupări -SH active, denumite „gruparea -SH centrală” și „gruparea -SH periferică”, conform reacției:



Gruparea periferică leagă covalent resturile acil care sînt continuu transferate pe resturile de malonil-CoA, legată, tot covalent, de gruparea -SH centrală. După condensarea, însoțită de decarboxilarea concomitentă a restului acil cu malonil-CoA, noul radical acil, conținând doi atomi de carbon în plus, este transferat pe gruparea periferică pentru a face loc unui nou radical malonil-CoA pe gruparea centrală.

Este posibilă această cuplare succesivă de unități $[C_2]$ deoarece HS-central este plasat la capătul moleculei fosfopanteteinei, ceea ce îi conferă suficientă mobilitate în spațiu, în așa fel încît să „culeagă” resturile acil de pe HS-periferic. Aceste reacții sînt redată în figura 90.

Procesul poate continua luînd naștere lungi catene policetometilenice pe care celula le utilizează apoi la sinteza unor substanțe foarte diferite, alifatic, policiclice sau aromatice.

Pornind de la o observație a lui Brady și Gurin (1952) că intermediarii ciclului acizilor tricarboxilici stimulează sinteza acizilor grași, Vagelos și colaboratorii (1963) au dovedit activarea acetyl-CoA-carboxilazei de către acidul citric, iar Williamson și Wakil (1966) au izolat acetyl- și maloniltransacilazele din extracte de *Escherichia coli*.

În sistemul acid gras-sintetazei are loc formarea acizilor grași printr-o succesiune de reduceri și deshidratări a primului compus rezultat din

condensarea a două unități $[C_2]$ ceea ce se concretizează în molecula acetoacetyl-CoA. Aceasta va da naștere, conform reacțiilor reprezentate în fig. 91, butiril-coenzimei A care prin eliberarea din legătura enzimatică va conduce la acidul butiric. Procesul enzimatic continuă însă și o nouă moleculă de malonil-CoA introduce, ca mai sus, încă o unitate $[C_2]$ rezultînd butiril-malonil-enzima și care, trecînd prin aceleași faze de

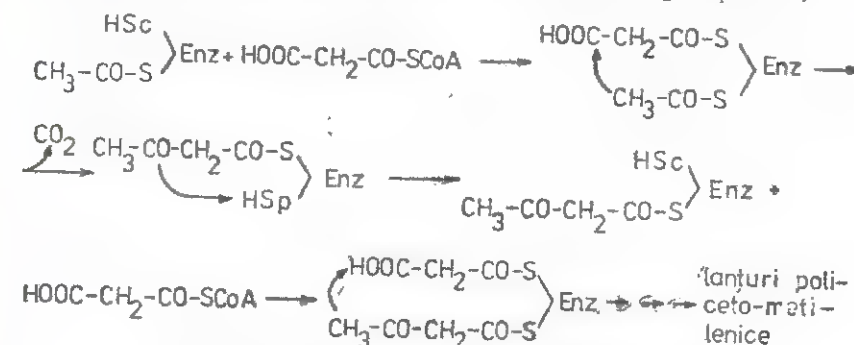


Fig. 89 — Condensarea unităților $\text{CH}_3\text{-CO-}$

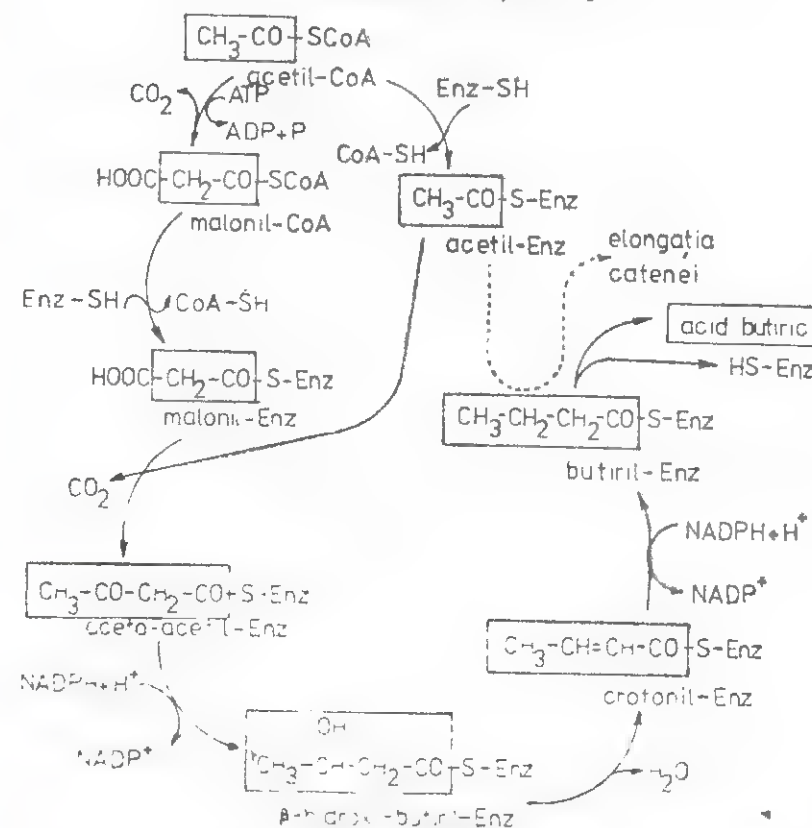


Fig. 90 — Prima condensare a două unități C_2 (după Weil, 1979)

decarboxilare, hidrogenare, deshidratare, hidrogenare, ajunge la acil-coenzime A, de tipul palmitil- sau stearil-enzimei care, prin decuplare, pune în liberare acid palmitic sau stearic.

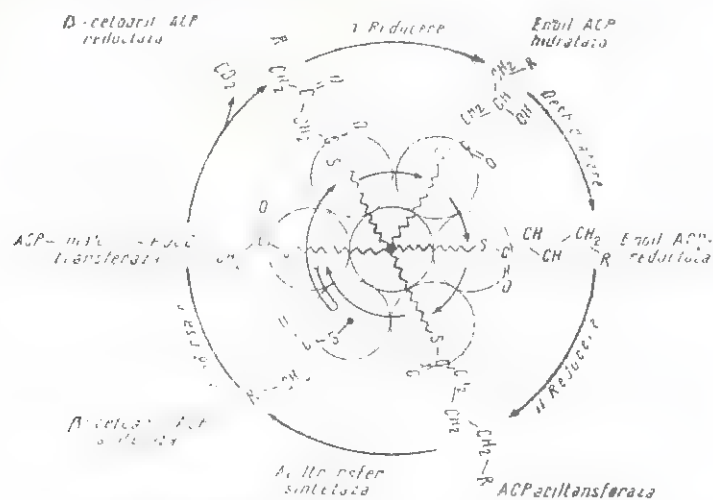


Fig. 91 — Reprezentarea schematică a complexului acid gras sintetază (Lehniger, 1977)

De altfel, după Werner Seubert (1970), sinteza mitocondrială a acizilor grași pe calea malonil-CoA, reprezintă reversul procesului de β -oxidare, prin care aceștia sînt degradați. Elongatia acizilor grași superiori peste C_{16} se pare că se produce, ca și la animale, la nivelul mitocondriilor dar, în acest caz, din plantele superioare nu a fost izolat încă complexul enzimatic responsabil. Operînd cu preparate din specii selecționate de *Gramineae*, Hawke și Stumpf au constatat o creștere a acizilor grași saturați de la C_{20} la C_{26} (1965). Elongatia unor catene preexistente se produce printr-o sinteză „de novo”.

Operind cu frunze de ricin sau cu broaite din acestea, A.T. James (1963) a observat, la lumină, incorporarea rapidă de acetat radioactiv în acidul palmitic și oleic, mai târziu radioactivitatea scade în acidul oleic și crește lent în acidul linolic. În acidul linolenic radioactivitatea este foarte redusă și crește la fel de lent, pe când acidul stearic nu este semnificativ marcat cu ^{14}C (A. Tremelières, 1970).

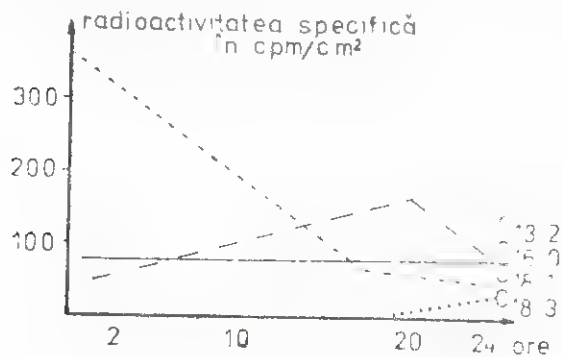


Fig. 92 — Incorporarea acetat-2-¹⁴C în frunzele de ricin, la lumină

Această experiență arată concomitența acizilor grași cu 16 și 18 atomi de carbon în moleculă ca și coexistența, și deci concomitența, biosintezei acizilor grași saturați și a celor nesaturați. Aceasta face ca, cel puțin la plantele superioare, creșterea catenei acizilor grași peste C_{16} ca și existența în toate complexele lipidice obținute prin extracție din material vegetal să se găsească un amestec de acizi grași superiori, esterificați în diferite forme structurale.

În orice caz, la plante au fost găsiți acizi grași cu catene pînă la 30 și chiar 40 atomi de carbon, îndeosebi în componența cerurilor, cutinei, a straturilor protectoare etc. (J.L. Guignard, 1974).

Biosinteza acizilor grași nesaturați. Acizii grași nesaturați reprezintă metaboliți esențiali pentru biochimismul organismelor vii. Acidul oleic este foarte răspândit, atât în regnul animal cît și cel vegetal și se presupune că acesta s-ar forma prin oxidarea acidului stearic pînă la apariția dublei legături, conform fig. 93. Reacția, care necesită prezența NADPH, a oxigenului din aer și a ferodoxinei pentru transportul electronilor, este încă obscură, deoarece nici fazele intermediare nu au fost precis determinate și nici enzimele care catalizează aceste faze nu au fost izolate.

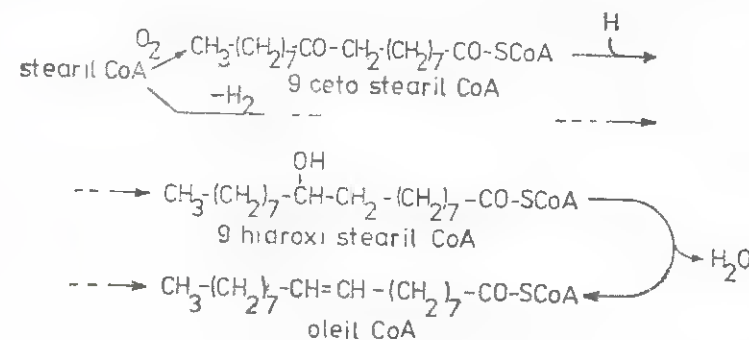


Fig. 93 — Biosinteza acidului oleic

S-a stabilit că în mitocondriile de avocado, ca și în cloroplastele de lăptucă, sinteza acidului oleic din acetat necesită prezența oxigenului molecular, dar convertirea stearatului la oleat n-a putut fi demonstrată (J.B. Mudd, 1967). În schimb, s-a descoperit că acidul stearic poate fi convertit în acid oleic de către *Chlorella vulgaris*, ceea ce presupune că schema filogenetică ce apropie algele verzi de plantele superioare trebuie revizuită (R.V. Harris și col., 1968).

Nagai și Bloch (1965, 1966) au observat că un preparat enzimatic din *Euglena gracilis* arată o remarcabilă specificitate în desaturarea tio-esterului acidului stearic.

În ce privește desaturarea acidului oleic la acid linolic, s-a propus o cale biogenetică în urma experiențelor cu frunze de *Ricinus communis*. Preparate aceluare din semințe de *Carthamus tinctorius* catalizează conversia oleil-coenzimei A la linoleil-CoA iar enzima respectivă are același cofactor ca și sistemul care catalizează aceeași reacție la *Chlorella vulgaris*. După Hawke și Stumps (1965) β , γ — acizii grași nesaturați pot fi socotiți intermediari în sinteza acizilor grași polinesaturați. La *Euglena*

gracilis, elongația catenei începe concomitent cu desaturarea, după secvența $18:2 \rightarrow 20:2 \rightarrow 20:3 \rightarrow 20:4$.

Într-un studiu filogenetic, privind evoluția biosintezei acizilor grași de la Bacteriophyta la Spermatophyta, precum și la animale, H. Wagner și P. Pohl au elaborat următoarea schemă biogenetică, existentă la plantele superioare (1965) (Fig. 94):

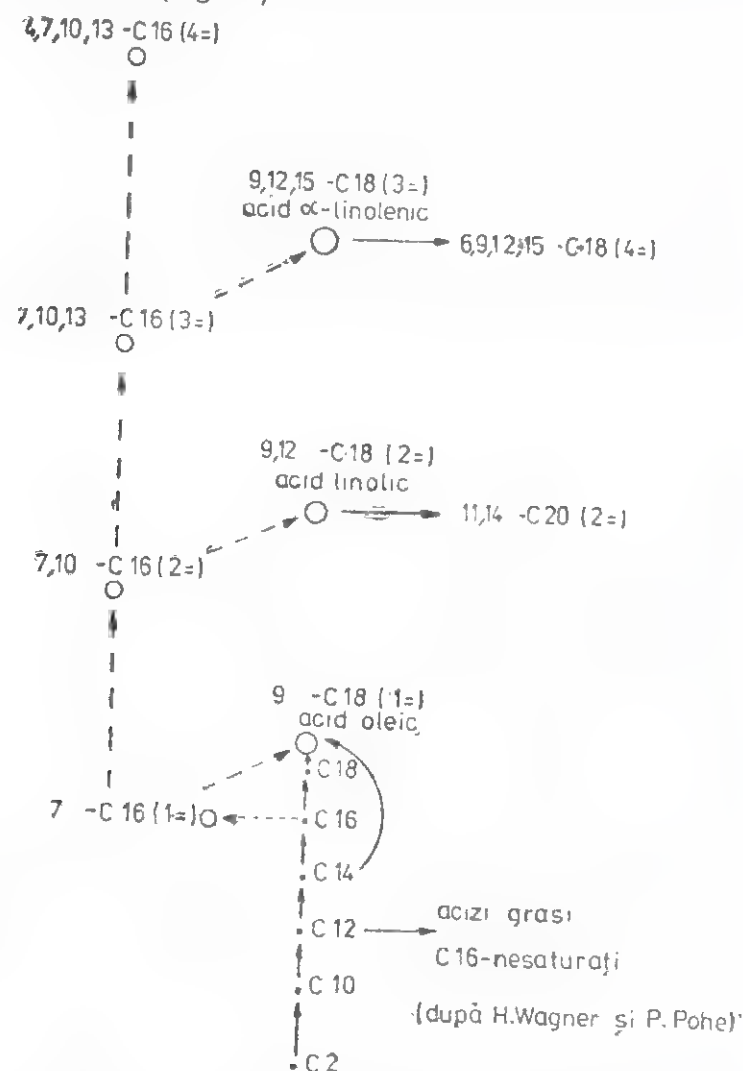


Fig. 94 - Biosinteza acizilor grași nesaturați la *Spermatophyta*

În afară de aceasta, ar mai trebui clarificate două aspecte. Cum se ajunge de la structura lineară a acidului stearic la structurile sterice ale izomerilor acidului oleic și, în deosebi, de ce dubla legătură se plasează simetric, în poziția 9-10, și nu la unul din capete așa cum are loc în procesul de β -oxidare, atât de universal în materia vie?

În schimb, se știe că numai plantele au posibilitatea de a sintetiza acizi grași superiori cu două sau mai multe duble legături. Și acest caz intervine mecanismul neelucidat de plasare a celei de a doua duble legături, față de prima din acidul oleic. Acizii linolic, linolenic, arahidonic etc., au duble legături plasate totdeauna în aceleași poziții, ceea ce determină apariția unor izomeri sterici care, desigur, au un rol în biosinteza acidului următor, cu o dublă legătură în plus.

În orice caz, biosinteza acestor acizi grași superiori, nesaturați, este legată de ciclul fotosintezei, are loc prin juxtapunerea unităților acetat sau poate se formează mai întâi blocuri de o anumită lungime și care se leagă ulterior, ceea ce ar explica existența dublelor legături într-o anumită poziție a moleculei ca și a ramurilor stereoizomerilor. Astfel, acidul cislinalic și γ -linolenic stimulează desaturarea, pe când acidul translinolic inhibă conversia acidului $1-^{14}C$ -linolic la acid γ -linolenic.

Biosinteza acizilor grași ciclopentenici. În compoziția uleiului gras extras din fructele unor specii de Flacourtiaceae (*Hydnocarpus*, *Colombocoba*, *Carpotroche*) au fost găsiți acizi grași care posedă la capătul lipofil un nucleu ciclopentenic. Astfel de acizi, ca acidul hidnocarpic, chaulmogric, gorlic etc., se crede a se forma în plante prin condensarea unui acid aminat specific acestora, ciclopentenil-glicina, cu unități acetat, conform schemei din figura 95.

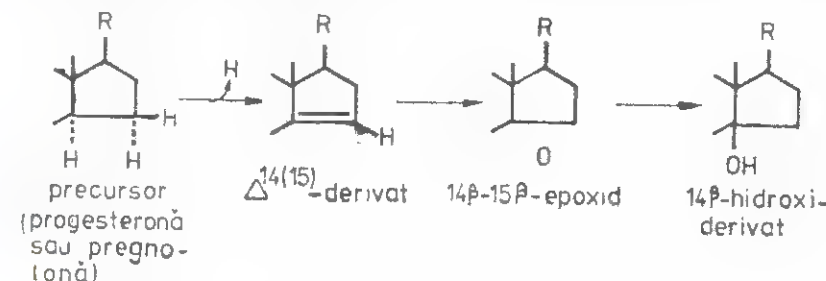


Fig. 95 - Biosinteza acizilor grași din *Oleum Chaulmoograe*

Experiențe realizate cu ajutorul substanțelor marcate au arătat că atât precursorii ciclopentenilici cât și acetatul ^{14}C -marcat, se găsesc încorporați în molecula acizilor grași ciclopentenici.

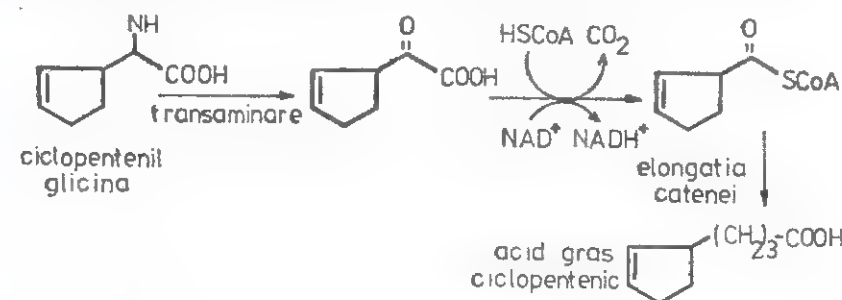
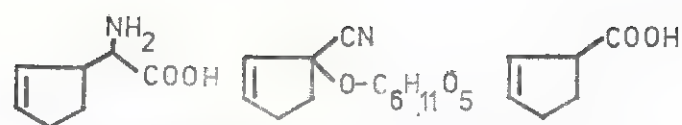


Fig. 96 - Formarea acizilor ciclopentenici din *Flacourtiaceae* pornind de la ciclopentenilglicină



ciclopentenilglicina; deidaclina și acidul aleprolic

De altfel, în diverse *Flacourtiaceae*, îndeosebi *Hydnocarpus anthelmintica*, au fost identificați ciclopentenilglicina, deidaclina și acidul aleprolic.

2.9. Biosinteza gliceridelor

Gliceridele, esterii glicerolului cu acizii grași, sînt omniprezente în natura vie și biosinteza acestor combinații a determinat efectuarea a numeroase studii. Apariția gliceridelor începe cu biosinteza acizilor grași și apoi esterificarea grupărilor oxidril ale glicerolului. Glicerolul, el însuși, se formează în țesuturile vii prin reducerea triozelor în cadrul metabolismului glucidelor.

În procesul biochimic al formării gliceridelor este necesară prezența glicerinei fosforilate și a acizilor grași superiori legați de coenzima A, sub formă de acil-gras-coenzima A. Diferitele secvențe metabolice sînt catalizate de enzime ca acil-transferazele care determină esterificarea în trepte a oxidrililor glicerolului. (Fig. 97).

2.10. Biosinteza fosfolipidelor

Fosfolipidele, și îndeosebi lecitina, substanțe cu importante activități biologice, sînt totodată larg utilizate pentru calitățile lor terapeutice. Biosinteza acestor substanțe în plante, în special în cele din care se extrag industrial, devine astfel de interes major. O astfel de biosintează are loc în mai multe trepte.

Materialul de bază pentru sinteza fosfolipidelor îl constituie diacil-glicerol-fosfatul care esterifică o moleculă de CDP-colamină sau CDP-colină (CDP = citidin-difosfatul).

Colamina și colina iau naștere din serină în urma unei reacții de decarboxilare și metilare cu ajutorul S-adenozilmetioninei. (Fig. 98).

În continuare, colina și colamina, fosforilate, sînt esterificate cu CTP (citidintrifosfat) pentru a furniza CDP-colamina și CDP-colina. Astfel activați, aminoalcoolii sînt condensați cu diacil-glicerol-fosfatul conducînd în cele din urmă la fosfolipidele respective. Aceste reacții sînt catalizate de enzime ca fosfocolamin-transferaza și fosfocolin-transferaza.

2.11. Biosinteza prostaglandinelor

Prostaglandinele reprezintă un grup de acizi grași superiori, nesaturați, avînd o catenă de 20 atomi de carbon și ocupînd poziții sterice caracteristice. Posedă o singură grupare carboxil, sînt hidroxilați sau mai

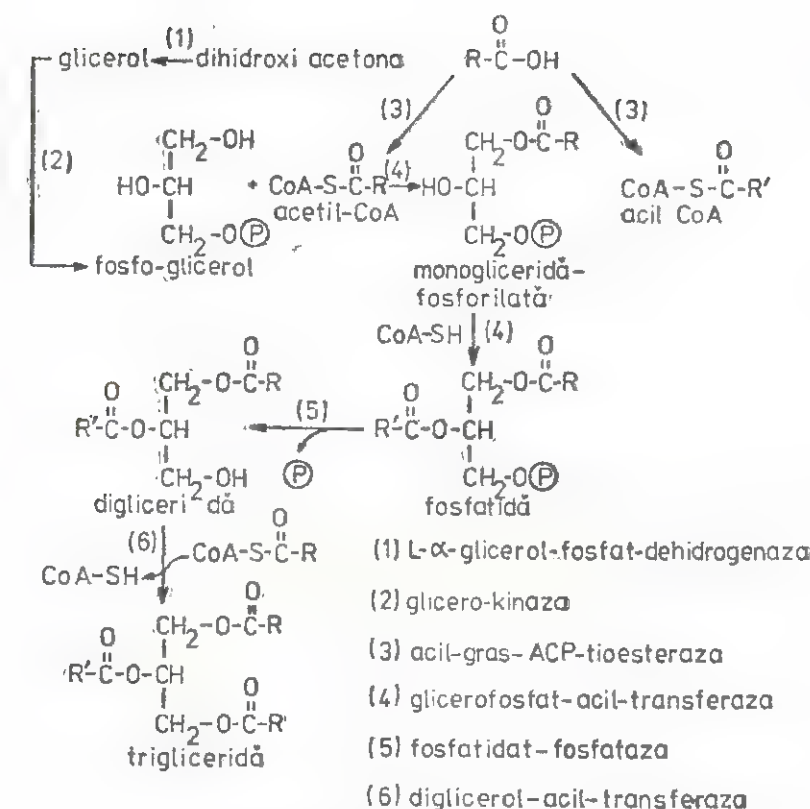


Fig. 97 — Biosinteza gliceridelor

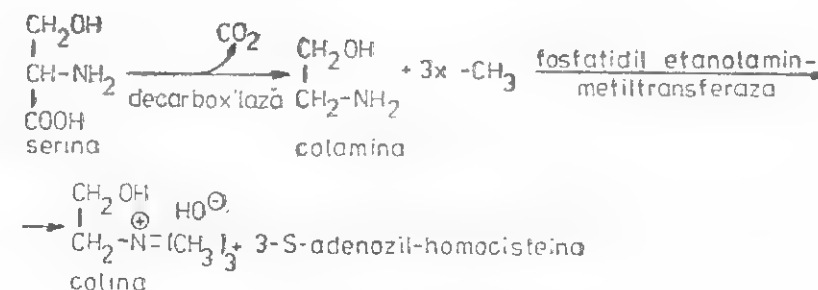


Fig. 98 — Formarea colaminei și a colinei

prezintă și grupări cetonice. La început s-a crezut că sînt biosintetizate numai de celula animală dar apoi au fost găsite și în plante.

Puse în evidență încă din anul 1913 de Battey și Boulet, au ajuns să constituie conceptul de „prostaglandină” abia mult mai tîrziu, în urma lucrărilor lui Goldblatt și Euler, în deceniul 40, ultimul fiind cel care le-a denumit astfel.

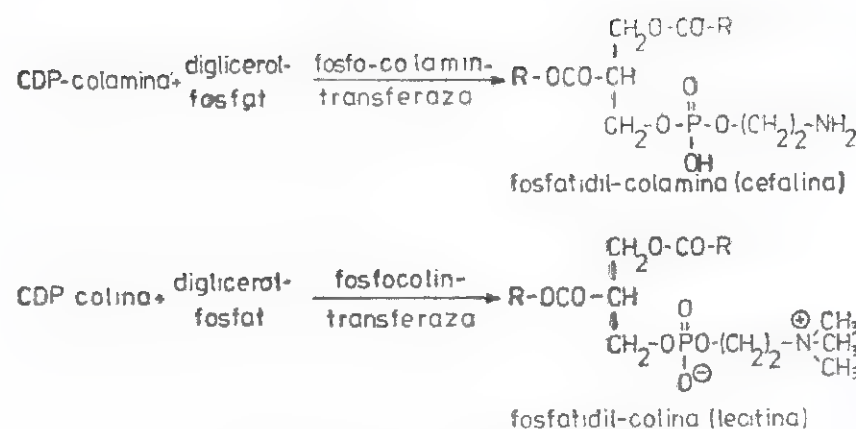


Fig. 99 — Biosinteza cefalinei și a lecitinei

Dacă la început se credea că prostaglandinele sînt metaboliți numai de origine animală, așa cum s-a mai afirmat, acum sînt identificate și în compoziția plantelor. Avînd drept precursori acizii grași polinesaturați, era de așteptat de a putea fi sintetizate și de către organismele vegetale (M. Luckner, 1966). Se consideră, de regulă, că acidul arahidonic este precursorul lor direct dar, în mulțimea de substanțe denumite acum generic prostaglandine, la diferitele ramificații ale căii de biosinteză mai iau parte și alți derivați ai acidului arahidonic.

Cele trei tipuri de prostaglandine, denumite primare, sînt derivați ai acidului inactiv fiziologic, acidul prostanoic. Acesta conduce, sub acțiunea ciclooxygenazei, la formarea prostaglandinelor primare, pe cînd prostaciclinsintetaza determină formarea prostaciclinelor.

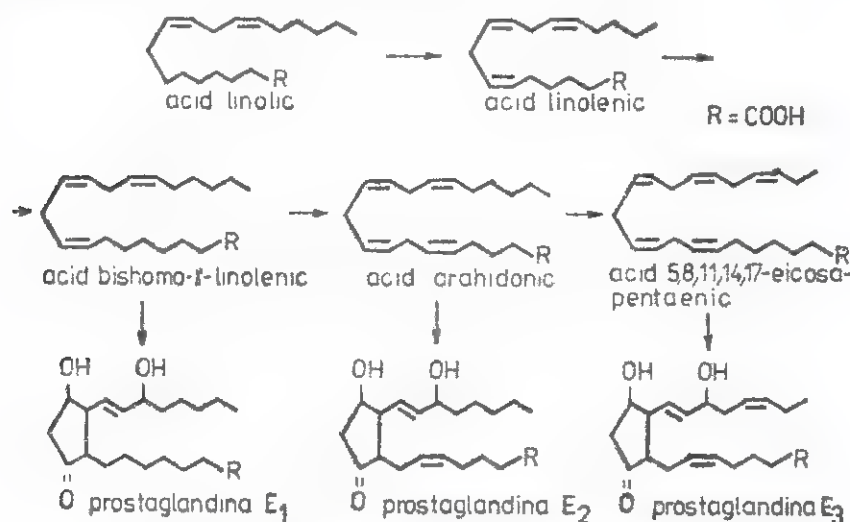


Fig. 100 — Biosinteza prostaglandinelor primare

O altă 'enzimă', tromboxansintetaza, 'catalizează formarea unui alt grup de lipide bioactive tromboxanii, prin intermediul aceluiași endoperoxizi care dirijează transformarea acidului arahidonic către prostaglandine și prostaciline. În sfîrșit, lipooxygenaza este enzima catalizatoare care conduce la biosinteza grupului leucotrienelor.

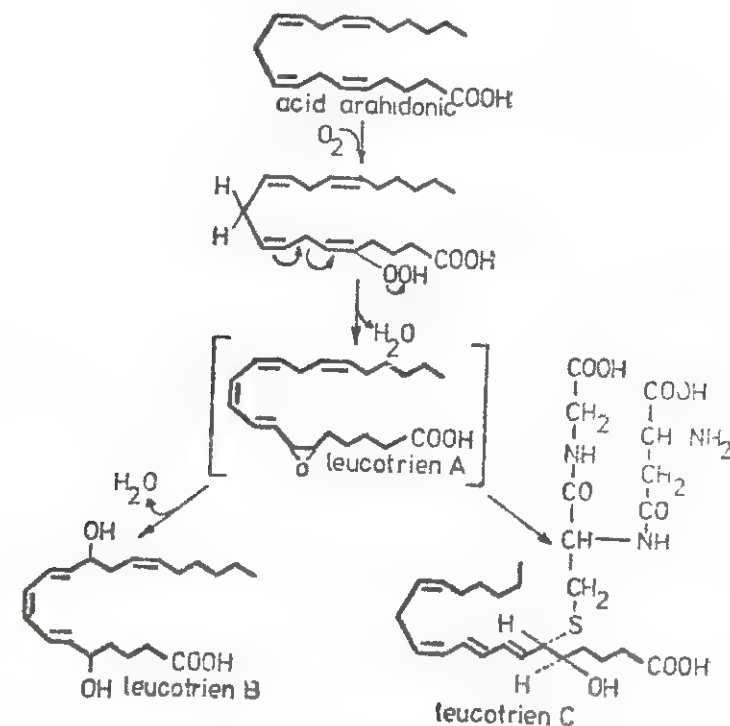


Fig. 101 — Calea de biosinteză a leucotrienelor

2.12. Biosinteza poliinelor și parafinelor

În cadrul procesului de biosinteză a acizilor grași, elongația catenelor și desaturarea poate avea loc în condiții care să conducă la două căi biogenetice separate.

În rimul rînd, ca urmare a reacțiilor de desaturare apar în molecula acizilor grași legături triple, ceea ce dă naștere grupului de substanțe denumite poliine (combinații poliacetilenice). Precursorul acestor compuși este un acid gras nesaturat, de pildă acidul oleic, care suferă, în continuare, un lanț de dehidrogenări ce pot să conducă, în exemplul nostru la matricarianolul din *Matricaria chamomilla*, sau artemisia-cetona din *Artemisia vulgaris* (F. Bohlmann, 1967; P. E. Kolattukudy, 1967; F. Bohlmann, W. Thefeld, 1969).

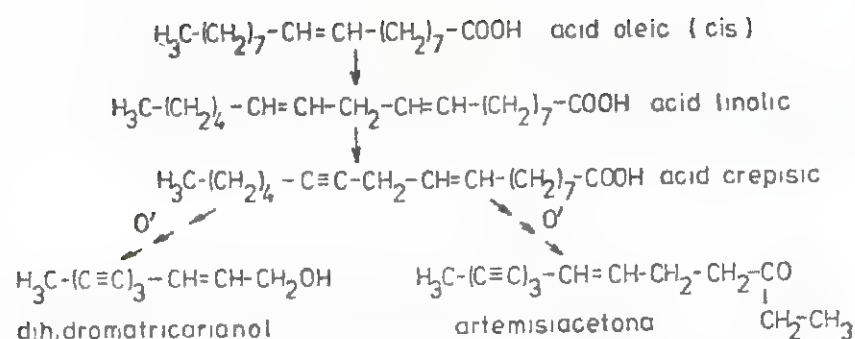


Fig. 102 — Biosinteza poliinelor din acizi grași nesaturați

În ce privesc parafinele, probabil acestea se formează ca urmare a reducerii complete a carboxilului acizilor grași, până la gruparea metil și concomitent, hidrogenarea dublelor legături.

2.13. Biosinteza compușilor aromatici din unități acetat (acetide)

În afara căii de formare a nucleelor aromatice prin intermediul acidului șikimic, acest lucru mai este posibil și pe o altă cale. Așa cum s-a mai arătat, din acidul acetic activat sub formă de acetilcoenzimă A se pot forma, prin sistemul de condensare cap-coadă, lungi lanțuri policetometilene. Acestea pot ocupa diferite poziții pseudociclice care, datorită unor condiții sterice permit, cu ajutorul unor enzime specifice, reacții de ciclizare.

În mod normal, o catenă policetometilenică va prezenta o structură sterică lineară, în zig-zag.

Dacă însă această catenă va fi silită să se muleze după situsul activ al unei enzime specifice, atunci ciclizarea are loc conform configurației sterice a unui astfel de situs.

Din țesuturile speciei *Alternaria tenuis*, Gatenbeck și Hermodsson (1965) au izolat o enzimă care incubată alături de acetil- și malonil-CoA a condus la sinteza, in vitro, a derivatului cumarinic alternariol. Autorii au interpretat această sinteză ca fiind rezultatul condensării unităților acetat la o catenă policetometilenică, conform procesului metabolic cunoscut, urmată apoi de ciclizarea propriu zisă. Conform teoriei lui Birch, macromolecula proteică prezintă situsuri active care, din punct de vedere steric, mimează forma moleculei ce va trebui sintetizată.

Astfel de supoziții nu au fost încă definitiv demonstrate, dar reprezintă ipoteze de lucru deosebit de interesante și pentru care unele aspecte sînt deja cunoscute. În orice caz, trebuie admis și rămîne de demonstrat că, în interiorul situsului activ, există anumiți centri de reacție care sensibilizează atomii de carbon către care urmează să se producă legătura de închidere a ciclului. Pentru sinteza alternariolului un astfel de mecanism este redat în Fig. 103 și 104.

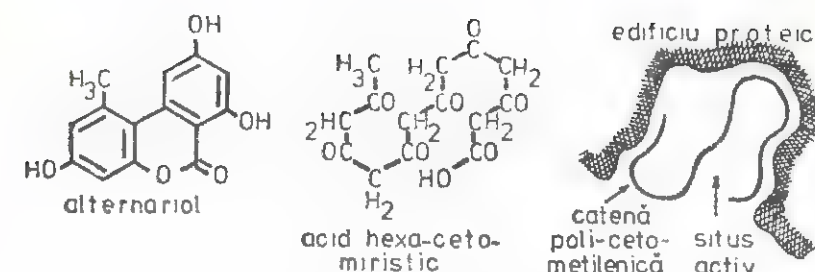


Fig. 103 — Sinteza alternariolului

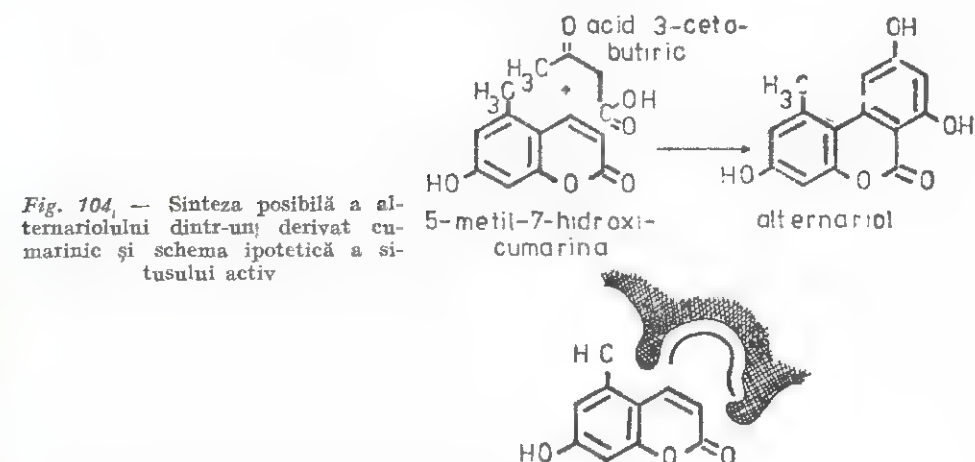


Fig. 104 — Sinteza posibilă a alternariolului dintr-un derivat cumarinic și schema ipotetică a situsului activ

În cazul alternariolului biosinteza ar putea avea loc numai prin fixarea unei catene policetometilene, mai scurte, pe nucleul fenil-propanic, înainte sau după închiderea acestuia la structura cumarinică.

În acest caz, situsul activ din molecula proteică a enzimei trebuie să cuprindă numai atomii de carbon implicați în reacția de ciclizare.

2.13.1. Biosinteza compușilor aromatici monociclici

Cercetările întreprinse pentru clarificarea căilor de biosinteză a compușilor aromatici monociclici în organismele animale și vegetale, au culminat cu stabilirea modului în care este sintetizată fenilalanina în celula vegetală și utilizarea sa, ca precursor aromatic, de organismele animale. Această cale de biosinteză nu reușise însă să demonstreze modul în care sînt sintetizate unele substanțe, principii active din plante, ca derivații acidului salicilic, filicilbutanonele din rizomul de ferigă, sau rotenonele.

Acest fapt a determinat căutarea și a altor căi de biosinteză a nucleului aromatic și astfel s-a ajuns la calea acidului acetic activat. Este drept că Ratledge (1969), ca și Young și col. (1969) demonstrează că în unele microorganisme ca *Mycobacterium smegmatis*, *Escherichia coli* sau *Aerobacter aerogenes*, derivații de acid salicilic se formează pe calea acidului șiki-

mic, prin intermediul acidului izocorismic. În plantele superioare, însă, această cale nu fusese încă identificată la vremea respectivă (B. J. Marshall, C. Ratledge, 1971).

Pornind de la ipoteza lui Birch și Donovan (1953), demonstrată mai târziu de Birch și colaboratorii săi (1955), și reconfirmată apoi și de alți autori, cu ajutorul acetatului- ^{14}C marcat, s-a stabilit modul de formare a acidului metilsalicilic în culturile de *Penicillium griseofulvum*. (Fig. 106)

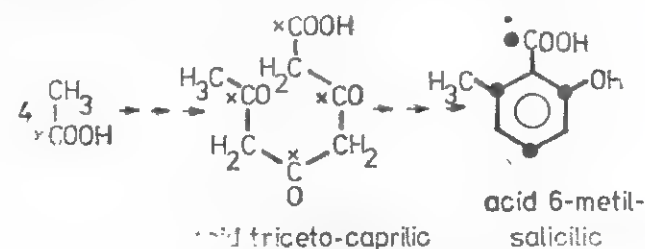


Fig. 105 — Biosinteza acidului 6-metilsalicilic

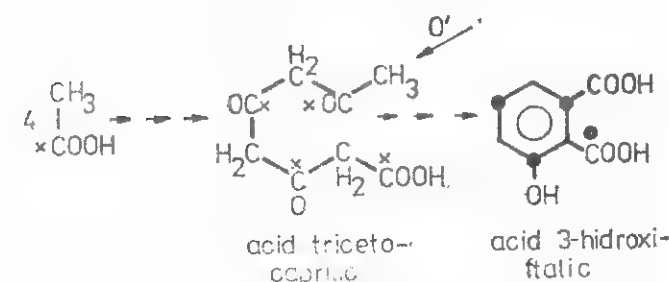
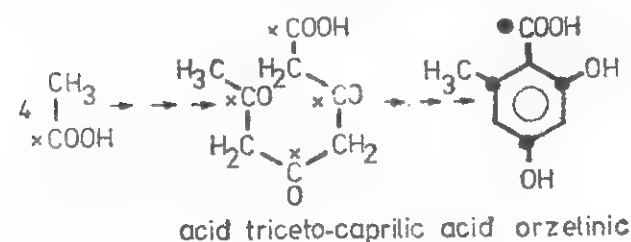


Fig. 106 — Posibilități de biosinteză a unor acizi aromatici

Acidul triceto-caprilic poate, prin poziții sterice diferite, să închidă și alte cicluri pentru a conduce la combinații aromatice monociclice, existente frecvent în licheni sau fungi. Astfel de exemplu pot fi urmărite în fig. 106 unde sunt redată modalitățile de formare a acidului orzelinic din *Chaetomium cochliodes*, sau acidul 3-hidroxi-ftalic din sușele de *Penicillium islandicum*.

Și unii fenoli ca atare, se pot forma pe această cale și reamintim, în acest sens, închiderea ciclului floriglucinei din trei molecule de malonil-coenzimă A, în structura flavonoidelor. Trebuie menționat însă că derivații floriglucinolului ocupă un loc foarte important în terapia antihelmintică

și sunt răspândiți într-o serie de specii vegetale, îndeosebi ferigi, având și rol chemotaxonomic. Conform cercetărilor lui Penttilä (1967) acetatul și malonatul marcate cu ^{14}C au fost incorporate integral în molecula floriglucidelor din ferigi. Legarea nucleelor de floriglucinol în floriglucidele complexe se realizează prin intermediul grupărilor metilen puse la dispoziție de metionină. (Fig. 107).

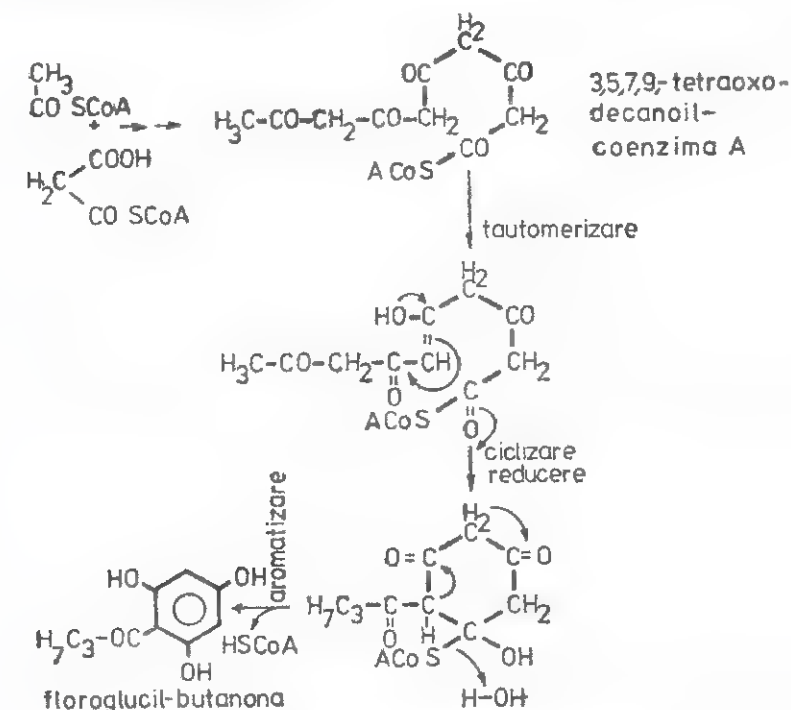


Fig. 107 — Biosinteza floriglucil-butanonei

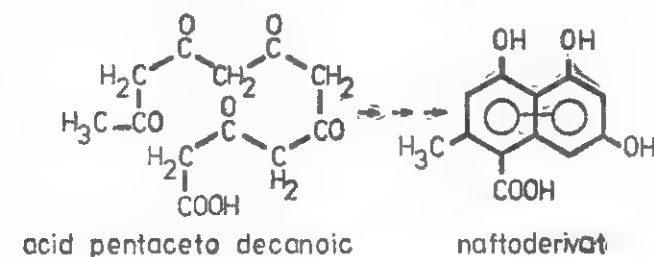


Fig. 108 — Biosinteza naftoderivaților din policetide

2.13.2. Biosinteza compușilor aromatici biciclici (naftochinone)

Deoarece în multe plante, de exemplu *Verbenaceae*, *Bignoniaceae*, *Rhamnaceae* etc., antrachinonele coexistă alături de naftochinone sau naftopiran, s-a crezut că derivații de naftalină ar fi precursorii antra-

chinonelor, eventual un derivat de 3-dimetilalilnaftochinonă (A.R. Burnett, R.H. Thomson, 1967, 1968).

Invers, s-a considerat că și naftochinonele s-ar forma, asemenea antrachinonelor, din ciclizarea catenelor policetometilenice. O serie de lucrări întreprinse în domeniul biosintezei vitaminelor K, sau folosind drept plante test *Juglans regia*, *Plumbago europaea*, *Drosera* etc., au arătat că, de fapt, naftochinonele au drept precursor biogenetic acidul șikimic (E. Leistner, M.H. Zenk, 1968; M. Campbell, 1969; R. Durand, M.H. Zenk, 1971).

Lucrând cu frunze de nuc și plantule de *Impatiens balsamina*, Leistner și Zenk (1968), prin incorporarea unor substanțe marcate, au găsit că acetatul-1-¹⁴C a fost incorporat în iuglonă, în rată de 0,024%, pe când rata de incorporare a radioactivității acidului DL-1,2-¹⁴C-șikimic era de 2,94%.

Gătate, cei doi autori au propus următoarea schemă biogenetică:

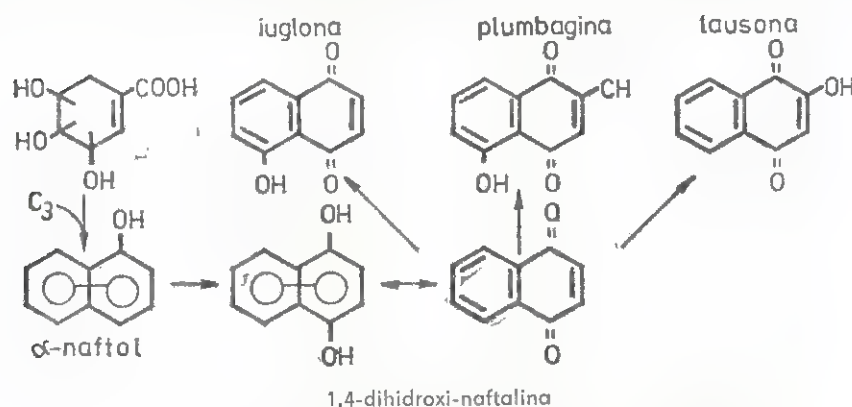


Fig. 109 — Biosinteza naftochinonelor pe calea acidului șikimic

2.13.3. Biosinteza compușilor aromatici triciclici

a. Antrachinone

În privința închiderii nucleului antrachinonic au fost întreprinse și emise numeroase cercetări și ipoteze.

Inițial, s-a emis ipoteza că nucleul antrachinonic s-ar forma prin condensarea a două unități [C₆-C₁], respectiv acid galic conform schemei din figura 110 (H. Raistrick, 1950).

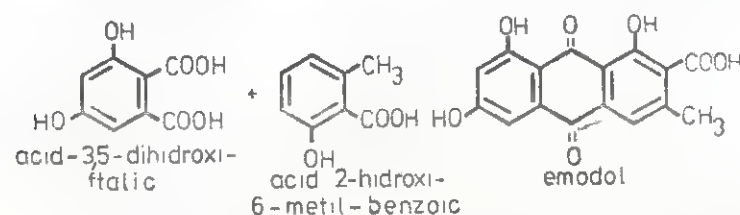


Fig. 110 — Originea atomilor de carbon în structura emodolului

Cercetările cu ajutorul substanțelor marcate i-au condus pe Leistner și Zenk (1968) la concluzia că în cursul biosintezei antrachinonelor din unele microorganisme, acestea încorporează integral αs-naftolul.

Reluând cercetările, au demonstrat că în configurarea structurii alizarinei sau purpurinei, din rădăcinile de *Rubia tinctorum*, contribuie atât acetil-coenzima A, respectiv malonilcoenzima A, sau dimetilalil-pirofosfatul având el însuși precursor acetatul activat, cât și acidul șikimic. Acidul șikimic conduce la formarea ciclului A, pe când policetida rezultată din condensarea unităților acetat, închide ciclul (Leistner și Zenk, 1970).

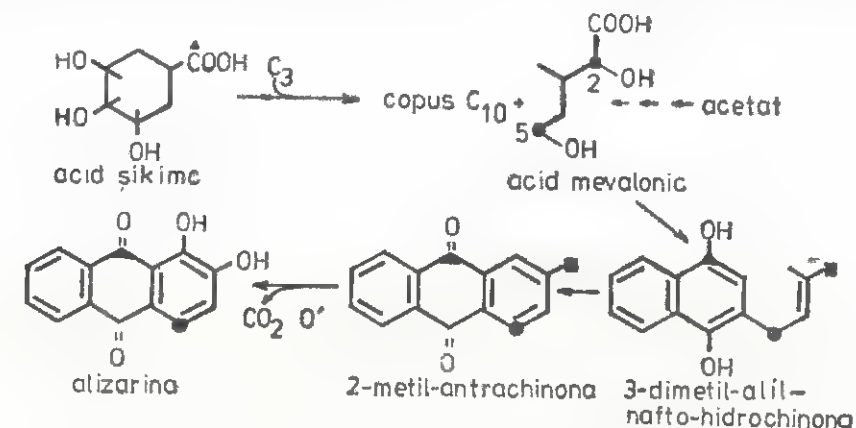


Fig. 111 — Biosinteza antrachinonelor în *Rubia tinctorum*

Lucrările ulterioare au arătat că atomul de carbon vecin ciclului C, poate fi atomul C₂ din mevalonat (Leistner și Zenk, 1968). S-a mai demonstrat apoi că C₅-¹⁴C din acidul mevalonic este incorporat specific în carbonul C₄ (ciclul C) al alizarinei (Leistner și Zenk, 1970). Folosind o nouă metodă de degradare a antrachinonelor, elaborată de aceiași autori citați (1970), s-a demonstrat că gruparea carboxil a acidului șikimic este incorporată în C₉ al alizarinei, ceea ce reprezintă una din cele două grupări chinoidale ale acesteia și exclude proveniența simetrică a C₁₀ din radicalul dimetilalil, ca în figura 111.

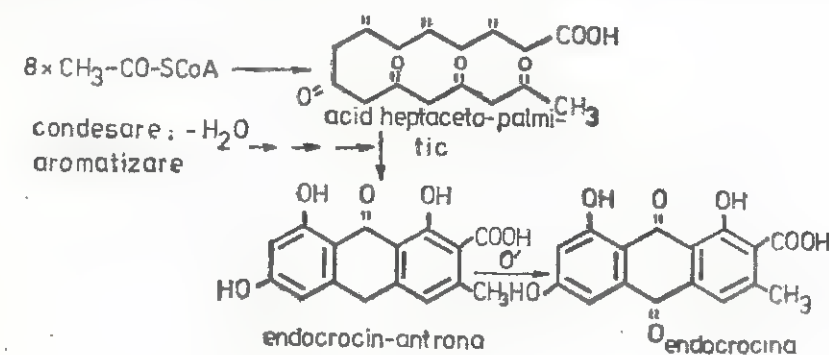


Fig. 112 — Xantone

În altă serie de lucrări în care s-a urmărit biosinteza endocrocinei din compoziția lichenului *Nephromopsis endocrocia*, s-a stabilit că formarea nucleului antrachinonic are loc prin ciclizarea catenei policetometilenice rezultată din condensarea unităților acetat. (Fig. 112)

Pe aceeași cale se consideră a se forma și aflatoxinele diantrachinonice din unele specii de *Penicillium*, *Aspergillus* etc. (S. Gatenbenbeck, 1958).

Leistner și Zenk (1969) au arătat că și în plantele superioare este posibilă o astfel de sinteză. Hrănind plantule de *Rumex alpinus* sau *Rheum palmatum* cu $1-^{14}\text{C}$ și $2-^{14}\text{C}$ -acetat, au găsit întreaga radioactivitate în crizofanolul care s-a format deci pe calea poliacetat-malonat, rația ^{14}C în ciclul A și ciclul C fiind de 1 : 1.

Experimentele efectuate cu plantule de *Rhamnus frangula* au arătat că frangulaemodolul se poate forma atât pe calea lanțurilor policetometilenice cât și pe calea mixtă din acid șikimic și poliacetat-malonat.

b. Xantone

Ca și în cazul antrachinonelor, și pentru xantone s-a pus problema biosintezei lor pe calea condensării unităților acetat, prin intermediul catenelor policetidice, sau pe calea mixtă poliacetat-șikimat (A.J. Birck și colab., 1958; J.C. Roberts, 1961; P.M. Derwick, E. Haslam, 1968; I. Carpenter și colab., 1969). Precursorul direct al xantonelor este o benzofenonă naturală care se poate forma fie din acizi aromatici preformați (ex. acid galic, acid gentizic), fie din unități acetat (H.D. Locksley și col., 1967; O.A. Dada și colab., 1968; J.E. Atkinson și col., 1969).

Dintre xantonele cunoscute numai trei par să provină dintr-o benzofenonă acetogenă, de exemplu maclurina. Aceste xantone sînt jacareubina, mangiferina și mangostina.

În acest caz, benzofenona respectivă suferă o cuplare oxidativă care să permită închiderea nucleului xantonei.

O altă posibilitate de formare a xantoanelor constă într-o deshidratare și ciclizare oxidativă a benzofenonelor orto-hidroxilate în fiecare ciclu benzenic. Din 15 xantone cu structură cunoscută, 9 par să formeze un grup unitar; alte 7 au fost găsite în specii de *Gentiana* și *Swertia*. Toate își închid ciclul median prin formarea unei legături de eter, în urma eliminării de apă. Ciclul B este aparent de natură acetică, pe cînd ciclul A pare a proveni din acidul șikimic.

S-ar putea ca în natură să existe un alcool aromatic, de fapt un derivat al acidului gentizic care, prin extinderea structurii sale cu o catenă poli-acetică să constituie o altă cale de biosinteză a xantonelor. Așa s-ar forma swertianolul și decusatina din gențiană.

O altă posibilitate este redată în figura 114 (B. Jackson și colab., 1967).

În cazul unor derivați mai bine studiați, radicalul $\text{R}-\text{OOH}$ este format din acidul benzoic, rezultat în metabolismul plantei pe calea acidului șikimic, restul moleculei formîndu-se din radicali acetat, ca în cazul protocotoinei (R.A. Finnegan, P.L. Bachmann, 1965).

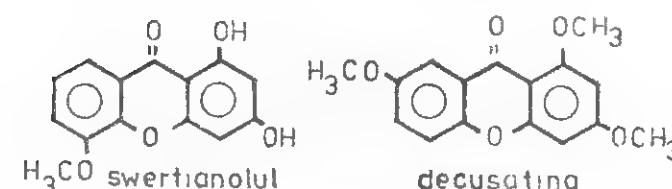
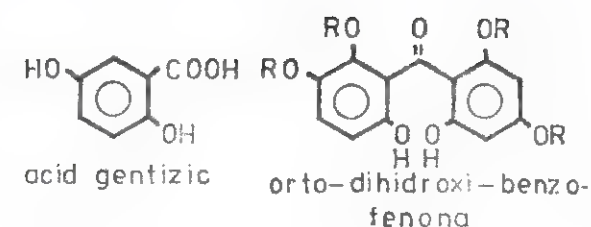


Fig. 113 — Acid gentizic și xantone

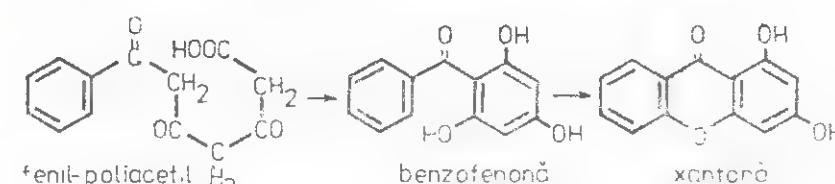
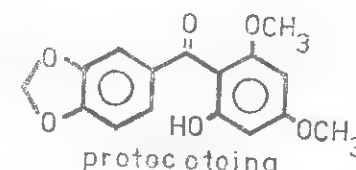


Fig. 114 — Posibilitatea de formare a nucleului xantonice

Se cunosc însă și benzofenone configurate în întregime pe calea acetatului activat, așa cum este griseofenona care poate conduce, prin ciclizare, la biosinteza griseofulvinei (Fig. 115).



2.14. Biosinteza izoprenoidelor

Unul dintre cei mai interesați produși de autocondensare ai acetil-coenzimei A este un corp cu cinci atomi de carbon, o unitate biogenetică $[\text{C}_5]$, și anume izopentenil-pirofosfatul. Biosinteza izopentenil-pirofosfatului poate fi înțelinită la toate organismele vii.

Pentru biosinteza acestui precursor biogenetic cu cinci atomi de carbon, unitate biogenetică hemiterpenil, sînt necesare trei molecule de acetyl-coenzimă A.

Două molecule de acetyl-CoA formează, prin condensare cap-coadă, o moleculă de aceto-acetyl-CoA. Cu încă o moleculă de acetyl-CoA, condensată stereospecific, se ajunge la întregirea moleculei unui important intermediar al acestei căi de biosinteză, și anume β -hidroxi- β -metil-glutaril-

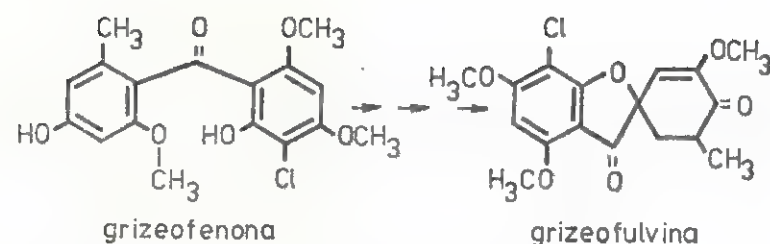


Fig. 115 — Biosinteza grizeofulvinei

CoA. Acesta reprezintă precursorul acidului mevalonic, unul din cei mai interesați intermediari biogenetici, avînd pentru terpenoide aceeași valoare ca și acidul șikimic, pentru substanțele fenolice (T.W. Goodwin, 1977). În finalul acestei căi de biosinteză se ajunge la radicalul hemiterpenil, unitate biogenetică $[C_5]$ și care este izopentenil-pirofosfatul (Fig. 116).

Mai departe, s-a demonstrat că în toate celulele vii, capabile de această sinteză, izopentenil-pirofosfatul este izomerizat la o altă unitate biogenetică $[C_5]$, și anume, dimetilalilpirofosfatul.

Izomerizarea are loc prin intermediul unei structuri de trecere, un carbocation instabil, dar care permite, totodată, reversibilitatea reacției, care are loc sub influența unei izopentenil-pirofosfat-izomeraze (B.W. Agranoff, 1959). (Fig. 117)

Cei doi izomeri hemiterpenici au calitate de a se condensa, după același sistem cap-coadă, pentru a furniza un dimer cu 10 atomi de carbon,

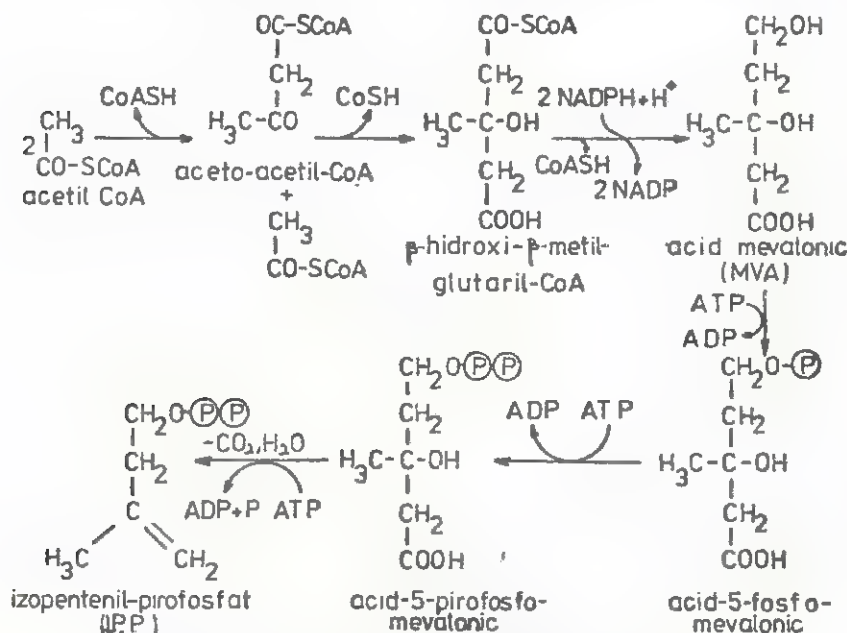


Fig. 116 — Formarea izopentenilpirofosfatului din acetat

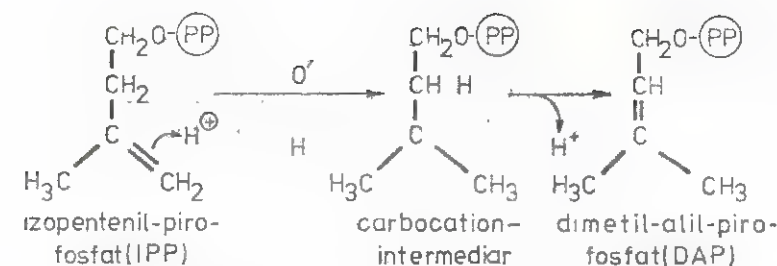


Fig. 117 — Izomerizarea IPP la DAP

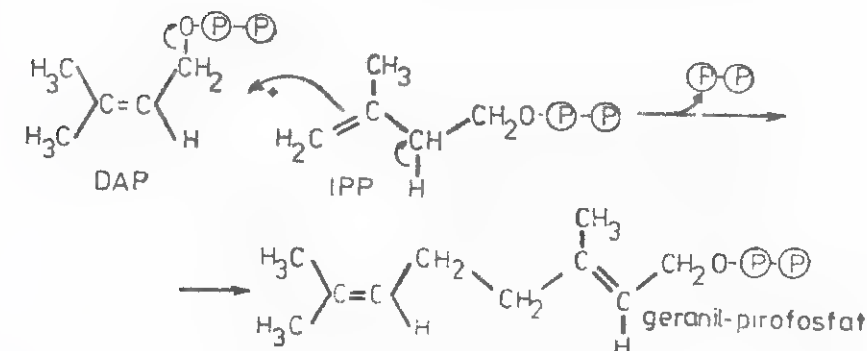


Fig. 118 — Biosinteza geranilpirofosfatului

în speță, dar care în realitate reprezintă prima grupă de substanțe terpenoide și anume monoterpenele (Richards și Hendrickson, 1964).

Prin eliminarea unui radical pirofosfat se formează geranil-pirofosfatul.

După cum se poate vedea și din schema de mai sus, atomii de carbon ocupă în spațiu poziții anumite, ca și atomii de hidrogen fixați de aceștia. Această stereoisomerie își are originea în structura sterică a acidului mevalonic. S-a emis ideea că ar exista două specii de acid mevalonic, diferite după poziția atomilor de hidrogen de la C_4 . Această supoziție a fost magistral demonstrată prin sinteza celor două tipuri de acid mevalonic, de către Cornforth, Popjak și colaboratorii lor (1965). Cele două specii de MVA (acid mevalonic), marcate stereospecific, cu tritium sau deuteriu la C_4 , au arătat fiecare o configurație R sau S.

Cornforth și colaboratorii (1966) au preparat, pe cale de sinteză, $[2-^{14}C-4R-4-^3H_1]$ MVA și $[2-^{14}C-4S-4-^3H_1]$ MVA și au incubat separat cele două substanțe, cu preparate enzimice din ficat. Numai hidrogenul pro-4R a fost incorporat în farnesil-pirofosfatul ca și scvalenul format, nu și hidrogenul pro-4S. Aceasta înseamnă că sistemul enzimatic care conduce la condensarea unităților $[C_5]$ preferă și alege configurația sterică R. Același lucru a fost observat și la biosinteza fitoenului în plante și microorganisme (Goodwin și Williams, 1966). Stereospecificitatea la C_4 al MVA se repetă în toate unitățile $[C_4]$ care iau parte la alcătuirea structurii terpenoidelor.

Condensarea unităților $[C_5]$ poate merge pînă la un număr de $n=8$ în cazul carotenoidelor, de $n=10$ în cazul vitaminelor K, sau de $n=\infty$ pentru cauciuc și gutapercă.

Se poate constata că structura IPP sau DAP, cu stereoizomeria respectivă, se repetă de n ori în toate moleculele terpenoidice arătate.

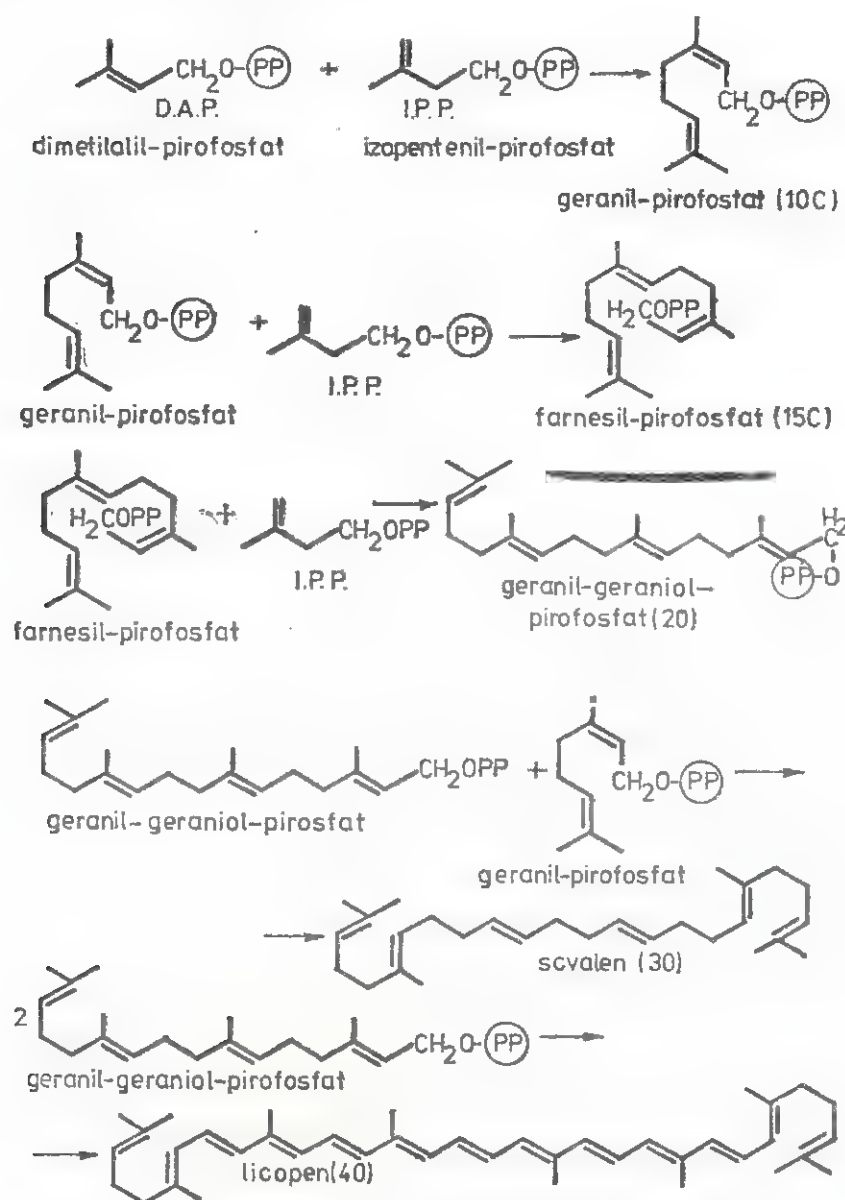


Fig. 119 — Condensarea unităților C_5 în biosinteza terpenoidelor

În 1953, Leopold Ruzicka (1887—1976), supunînd distilării uscate diferite materiale naturale (cauciuc, saponozide, rășini de conifere etc.), obținea, de fiecare dată, izopren (2-metilbutadiena). Acest fapt l-a determinat pe marele chimist iugoslav să emită așa numita „regulă izoprenică”, conform căreia substanțele naturale incluse în clasa terpenoidelor s-ar forma prin condensarea, in vivo, a moleculelor de izopren. În organismul plantelor și animalelor nu a fost însă identificat, pînă în prezent, izoprenul.

De altfel, încă de la lucrările lui Dalton, Dumas, Liebig sau Faraday, ca și cele ale lui Williams, Ipatiev, Euler, Bouhardat sau Staudinger, de la sfîrșitul secolului trecut, se bănuia ceva, cînd aceștia după ce au distilat diferite materii naturale, au izolat, caracterizat și sintetizat izoprenul. Cercetările lui Wallach și Ruzicka, mai ales, au condus, însă, la concluzia că nu doar biogeneza monoterpenelor și a cauciucului poate fi explicată prin teoria izoprenică, ci și a numeroase alte substanțe naturale, unele din ele cu structură foarte complicată. Acest principiu de construcție al politerpenelor iese cu atît mai mult în evidență dacă nu ținem seamă de grupările funcționale colaterale, ci ne referim îndeosebi la scheletul de bază al moleculei considerate.

Se poate aprecia că regula izoprenică a lui Ruzicka aplicabilă, cu rezultate foarte bune, la clarificarea structurii multor substanțe naturale, este cu atît mai utilă dacă se referă la biosinteza acestor substanțe în metabolismul organismului viu. În catenele construite din unități $[C_5]$ trebuie să recunoaștem existența unui principiu biogenetic specific, de o largă răspîndire în materia vie.

A produs senzație, dar totodată o dovadă a capacității deductive a întemeietorului ipotezei izoprenice cînd, după numeroase cercetări, în 1958, în laboratoarele lui Bloch în SUA și în cadrul colectivului profesorului F. Lynen din München (1959), principiul izoprenic mult căutat a fost identificat în „izoprenul marcat” ca Δ^3 -izopentenil-pirofosfat. Abia cercetările efectuate după război cu ajutorul substanțelor marcate cu izotopi radioactivi, au făcut lumină în această problemă indicînd ca monomeri în structura terpenoidelor cei doi izomeri IPP și DAP.

Dacă din molecula de IPP este îndepărtat integral radicalul pirofosfat, rămîne izoprenul. (Fig. 120)

Această constatare revelatoare a făcut ca IPP să mai fie denumit și „izopren activat”, iar clasa terpenoidelor și „izoprenoide”. Ca o confirmare a regulii izoprenice este și constatarea că la pirogenarea terpenoidelor, molecula se rupe exact acolo unde s-a făcut condensarea cap-coadă a unităților hemiterpenice $[C_5]$.

În schema din fig. 121 sînt redată relațiile biogenetice dintre diferitele subgrupe de terpenoide, în lumina teoriei izoprenice.

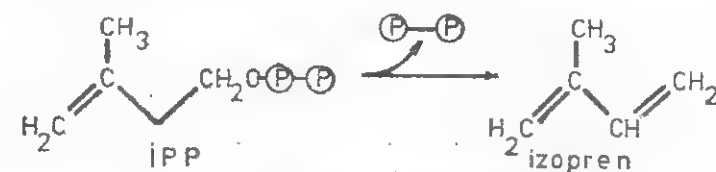


Fig. 120 — Formarea izoprenului

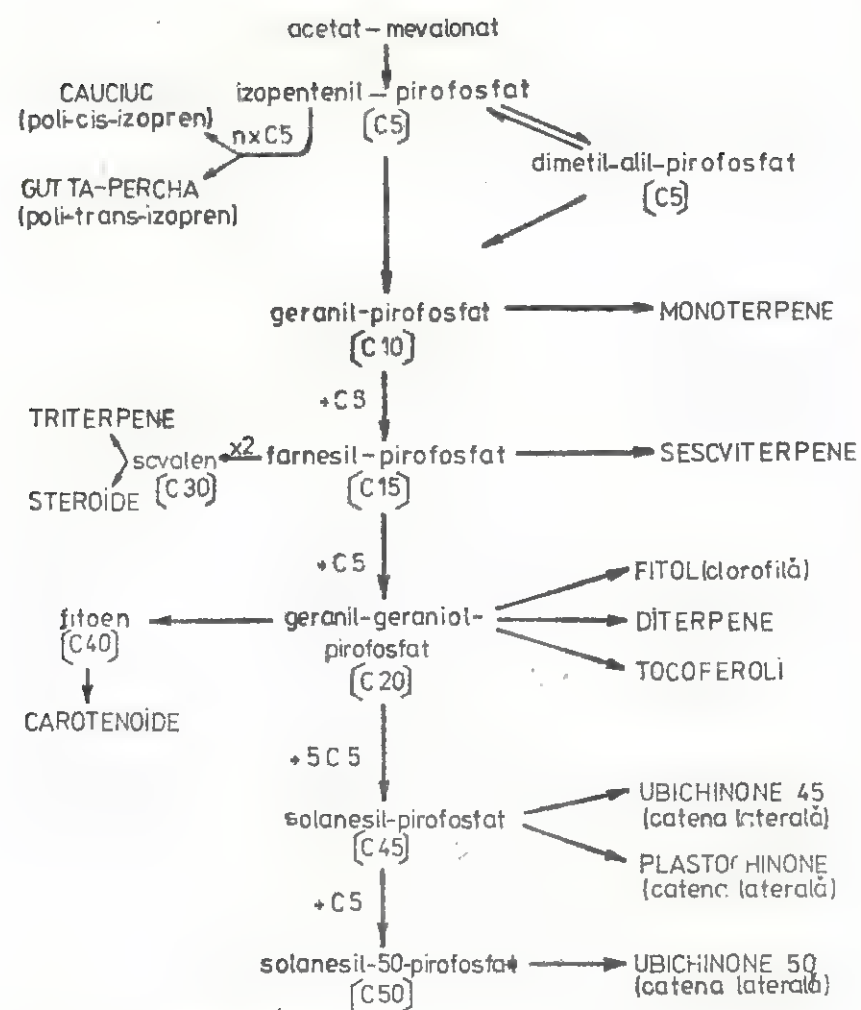


Fig. 121 - Legăturile biogenetice dintre substanțele terpenoide din compoziția plantelor superioare

2.14.1. Biosinteza monoterpenelor aciclice

Monoterpenele aciclice reprezintă partea cea mai volatilă a grupului de substanțe naturale denumite uleiuri volatile.

Așa cum s-a văzut din fig. 119, primul corp aparținând monoterpenelor, cu structură aciclică, este geranilpirofosfatul. Aceasta ia naștere prin condensarea cap-coadă a două unități biogenetice $[C_5]$ și anume, o moleculă de dimetilalilpirofosfat și una de izopentenil-pirofosfat. Pentru formarea moleculei geraniolului, respectiv geranil-pirofosfatului, o deosebită importanță o are poziția sterică a celor doi reactanți, funcție de

aceasta rezultând substanțe cu proprietăți diferite, deși au aceeași formulă brută.

Astfel, după orientarea spațială diferită a IPP față de DAP, pot rezulta fie geranilpirofosfat fie nerilpirofosfat.

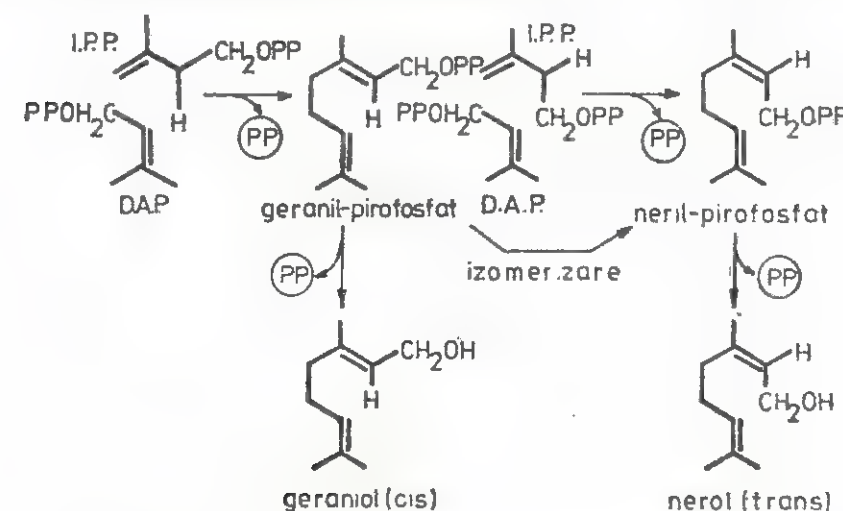


Fig. 122 - Biosinteza geraniolului și nerolului

Condensarea celor două hemiterpene are loc în mai multe faze intermediare, neelucidate încă definitiv, și care sînt dirijate de enzime specifice care determină și transporturile corespunzătoare de energie.

Astfel, se pare că, în primul rînd DAP pierde restul pirofosforil cu formarea unui carbocation. Hidrogenul din poziția 2 a IPP este expulzat și captat de către radicalul pirofosforil. Dubla legătură din poziția 3-4 a IPP migrează în poziția 2-3, iar cei doi radicali CH_2 rămași liberi, stabilesc legătura C-C centrală, în molecula geraniolului, ca urmare a atacului electofil la centrul cationic. Se pare că ionizarea legăturii carbon-pirofosfat este energetic favorabilă, dacă ținem seama de stabilitatea anionului pirofosfat față de cationul alil. În mare, aceste reacții sînt redată în fig. 123.

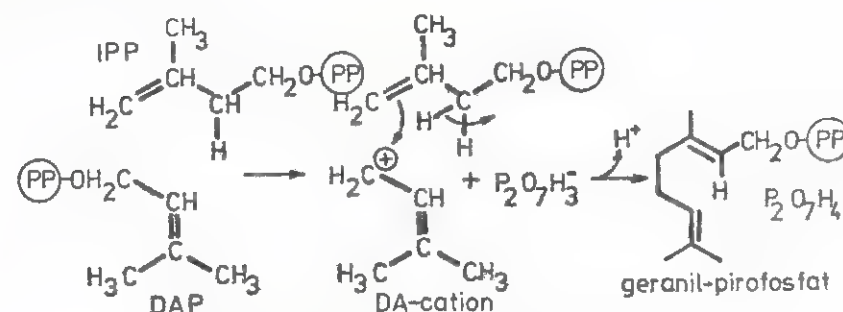


Fig. 123 - Formarea pirofosfatului de geranil

După un mecanism aproximativ asemănător, ar putea fi explicată formarea linalolului, monoterpenă aciclică atât de frecventă în compoziția uleiurilor volatile și însoțind aproape fără excepție geraniolul și nerolul.

Mai greu este de explicat formarea citralului, respectiv citronelalului, deoarece în al doilea caz, pe același segment structural au loc și procese de oxidare și de hidrogenare, așa cum rezultă din fig. 125.

Nu totdeauna însă IPP sau DAP se condensează după sistemul cap-coadă. Legarea a două molecule de IPP poate avea loc și după o altă așezare spațială a acestora, ca în schema din fig. 126 (M.P. Crowley și colab., 1962). Astfel, este cazul artemisiacetonei care se formează prin condensarea a două molecule de DAP, dar în care legarea atomilor de carbon are loc între C_1 și C_8 al celor două molecule de DAP.

Cercetînd astfel de substanțe terpenice, Banthorpe și Baxendale (1968), apoi Epstein și Poulter (1973), au emis ipoteza formării așa-ziselor

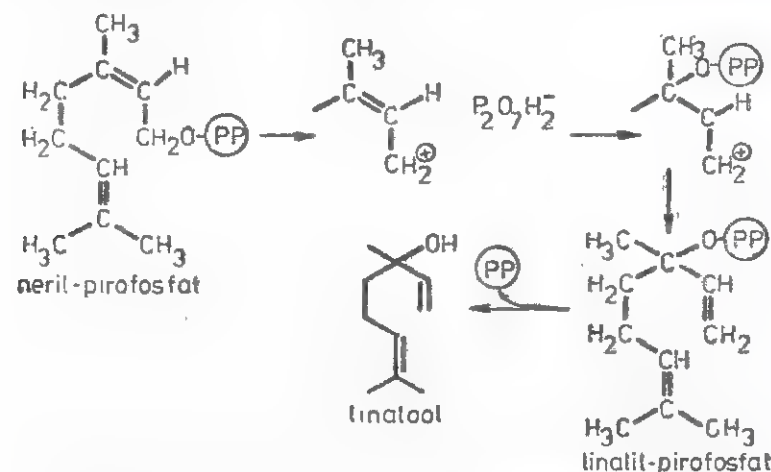


Fig. 124 — Formarea linalolului din geranilpirofosfat

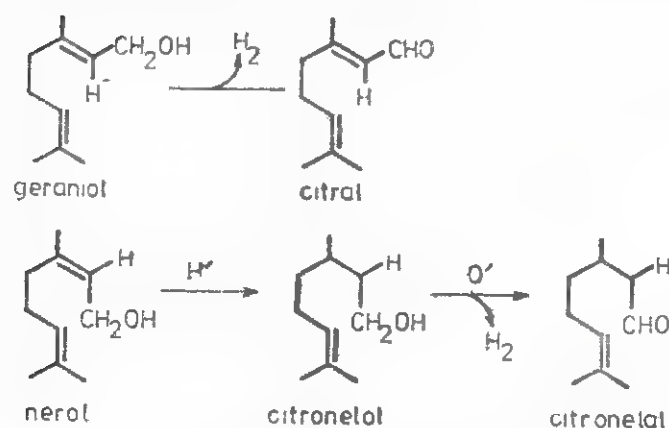


Fig. 125 — Relații biogenetice între monoterpenele aciclice

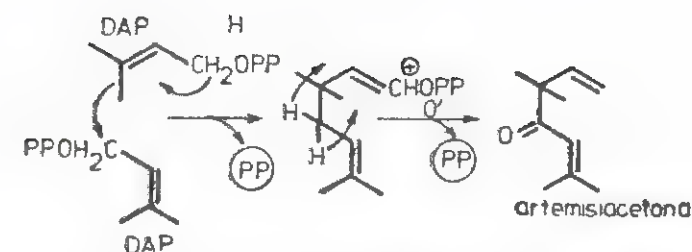


Fig. 126 — Formarea artemisiacetonei din DAP

„monoterpene cu structură neregulată”, combinații care apar ca urmare a condensării dintre unități hemiterpenice altfel decât prin sistemul cap-coadă.

În fig. 127 sînt redată posibilitățile de formare a artemisiacetonei (din specii de *Artemisia*) și a acidului crozantemic (din specii de *Chrysanthemum*) pornind de la același precursor.

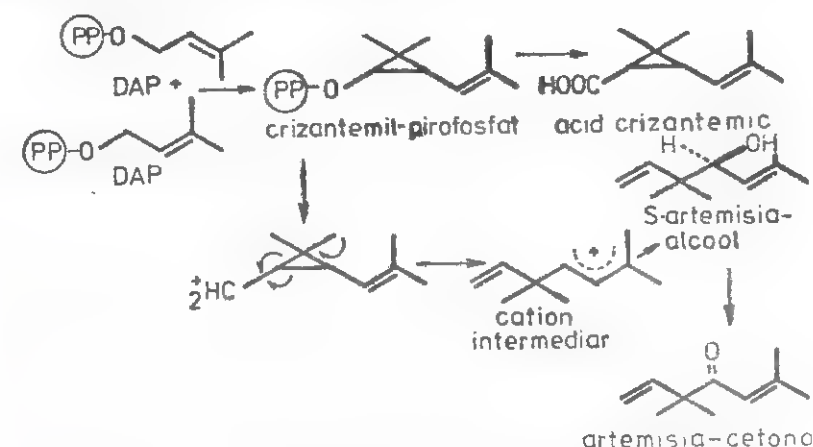


Fig. 127 — Ipoteza biosintezei unor terpene aciclice neregulate

2.14.2. Biosinteza monoterpenelelor ciclice

Precursorul monoterpenelelor ciclice este tot geraniol- sau neril-pirofosfatul. Prin intermediul unui carbocation ciclic, ipotetic, se poate explica biosinteza limonenului (dipentenului).

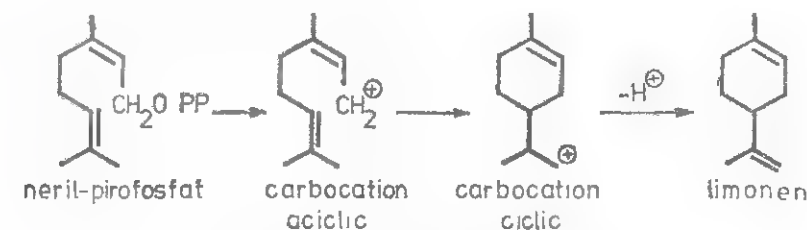


Fig. 128 — Posibilitatea formării limonenului

Tot prin intermediul unor carbocationi aciclici și ciclici poate fi explicată și configurarea monoterpenelor ciclice de tipul silvestrenului sau al Δ^4 -carenului fig. 129 (Sandermann și Burns, 1962).

Biosinteza unor monoterpene ciclice oxidate a fost demonstrată prin hrănirea unor plante de *Anethum graveolens* cu MVA- ^{14}C și identificarea ^{14}C -limonenului și a ^{14}C -carvonei.

De fapt, din punct de vedere teoretic, limonenul poate explica formarea și a izopiperitenonei dar această substanță nu a fost identificată în uleiul volatil de *Anethum graveolens* (W. Sandermann și K. Burns, 1965).

Cercetările cu acetat marcat au scos în evidență faptul că acesta apare relativ ușor în structura terpenelor și rapid în CO_2 rezultat din respirație, îndeosebi când $^{14}\text{CO}_2$ a fost sursa, terpenelor marcate folosite în cadrul experimentului. Aplicând același procedeu de introducere a unor plante de *Mentha pulegium* în atmosferă de $^{14}\text{CO}_2$ și identificarea

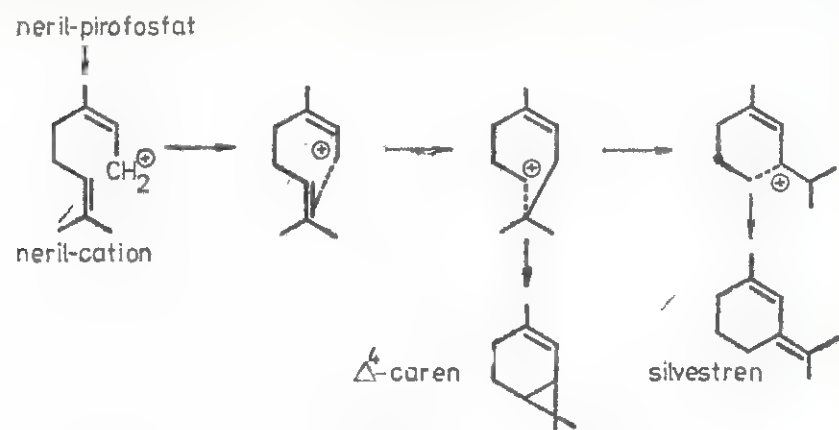


Fig. 129 — Ciclizarea neril-pirofosfatului

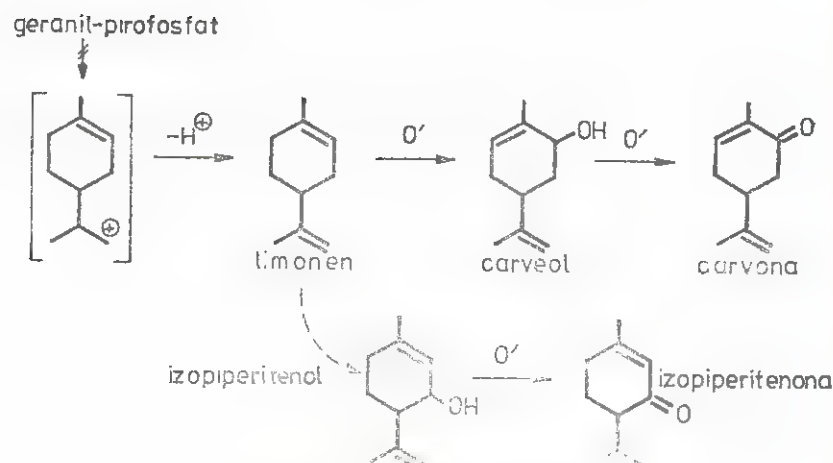


Fig. 130 — Biosinteza carvonei

cromatografică a terpenelor marcate, l-a condus pe Reitsema (1958) la elaborarea următoarei scheme biogenetice. (Fig. 131)

De altfel, experiențele în care plantele de *Mentha piperita* au fost crescute în atmosferă de $^{14}\text{CO}_2$, i-au condus pe A.J. Burbott și W.D. Loomis (1969), la presupunerea că monoterpenele ar putea servi ca substrat energetic pentru metabolismul din celule secretoare de ulei volatil. Astfel de experiențe au condus, în cele din urmă, la ipoteza formării diferitelor monoterpene ciclice, pornind de la un precursor comun care este neril-pirofosfatul. Acesta permite închiderea unui hexaciclu, datorită structurii sale pseudociclice și a configurației trans, spre deosebire de geranilpirofosfat, de configurație cis, precursorul monoterpenelor aciclice. Ca intermediari apar diverși carbocationi ciclici. În fig. 132 este concretizată această ipoteză.

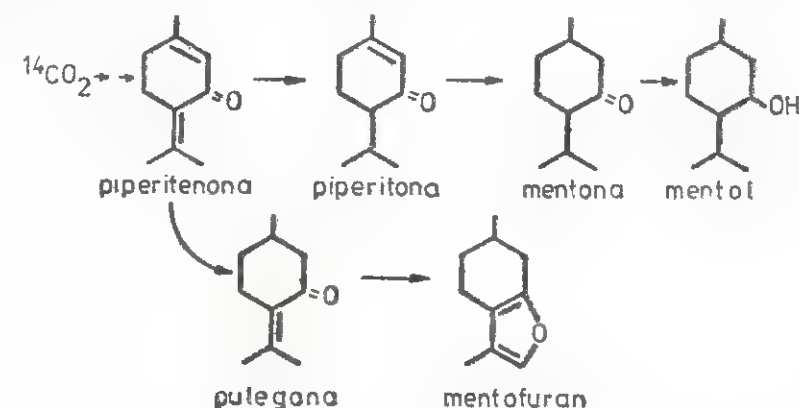


Fig. 131 — Biosinteza monoterpenelor ciclice oxidate în *Mentha pulegium*

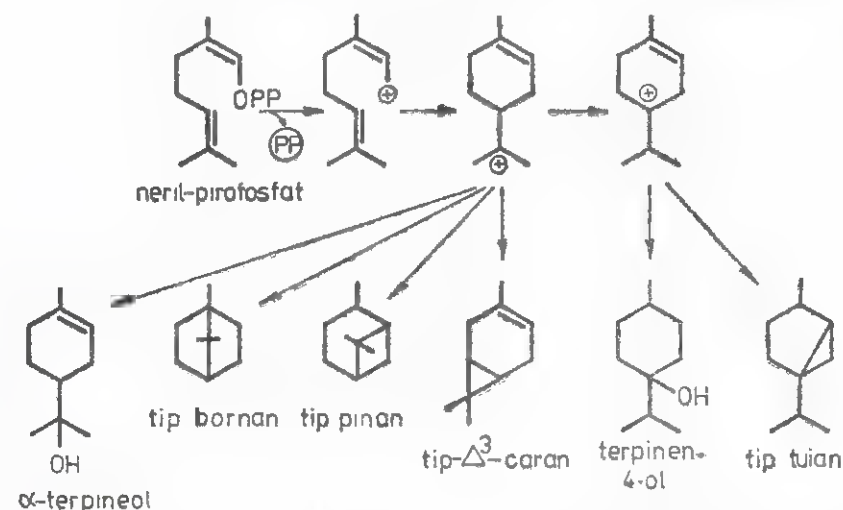


Fig. 132 — Schema ipotetică a biosintezei diferitelor monoterpene ciclice (după H. P. Schütte)

2.14.3. Biosinteza sescviterpenelor

Următorul pas în biosinteza poliizoprenoidelor constă în condensarea a încă unei molecule de IPP sau DAP la geranilpirofosfat, pentru a furniza terpenoidele cu 15 atomi de carbon. Dacă noua unitate $[C_5]$ de condensare este IPP, se formează, în acest caz, farnesilpirofosfatul conform mecanismului arătat mai sus și prezentat, de această dată, în fig. 133.

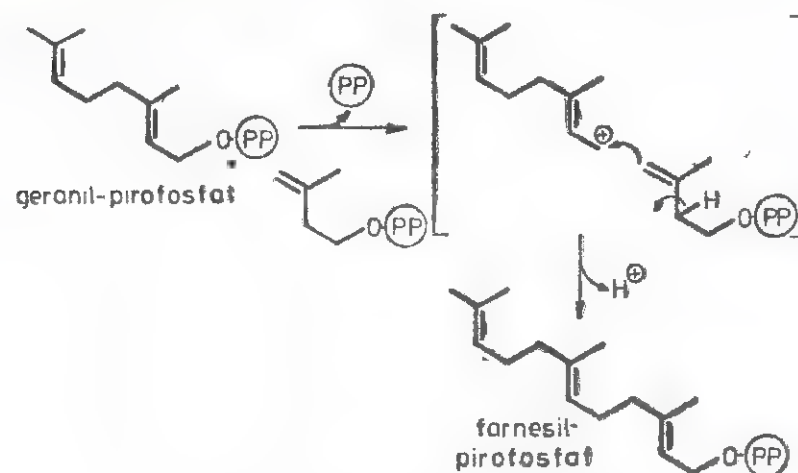


Fig. 133 — Biosinteza farnesilpirofosfatului

Farnesilpirofosfatul reprezintă precursorul biogenetic pentru biosinteza a numeroase substanțe sescviterpenice. Și de această dată, un rol important în configurarea noilor substanțe îl joacă stereoisomeria precursorilor din lanțul metabolic, așa cum este redat în exemplul din fig. 134 (W. Rittersdorf, F. Cramer, 1968).

Foarte interesante din punct de vedere teoretic și importante terapeutic sînt combinațiile biciclice derivate de la farnesil-pirofosfat. Este vorba de o serie de sescviterpene biciclice, cu structură fie de ciclo-pentahexan, fie de biciclohexan. Teoretic, cel puțin, astfel de structuri pot fi explicate prin reprezentările sterice. (Fig. 134 și 135)

Precursorul farnesilpirofosfat, cu configurațiile sale sterice, are o mare importanță, deoarece, datorită ionizării oxidrilului alilic și ciclizării, are loc un atac prin solvent sau o deprotonizare cu formarea unei serii de carbocationi ce explică transformările biogenetice următoare. După J.B. Hendrickson (1957), astfel de cationi ciclici s-ar forma conform fig. 136.

Ca urmare a unor lucrări de dată mai recentă (1975), în figurile 137 și 138, sînt redată posibilitățile biosintetice de formare a unor reprezentanți tipici, cu acțiune farmacodinamică importantă, provenind din cei doi stereoisomeri ai farnesilpirofosfatului.

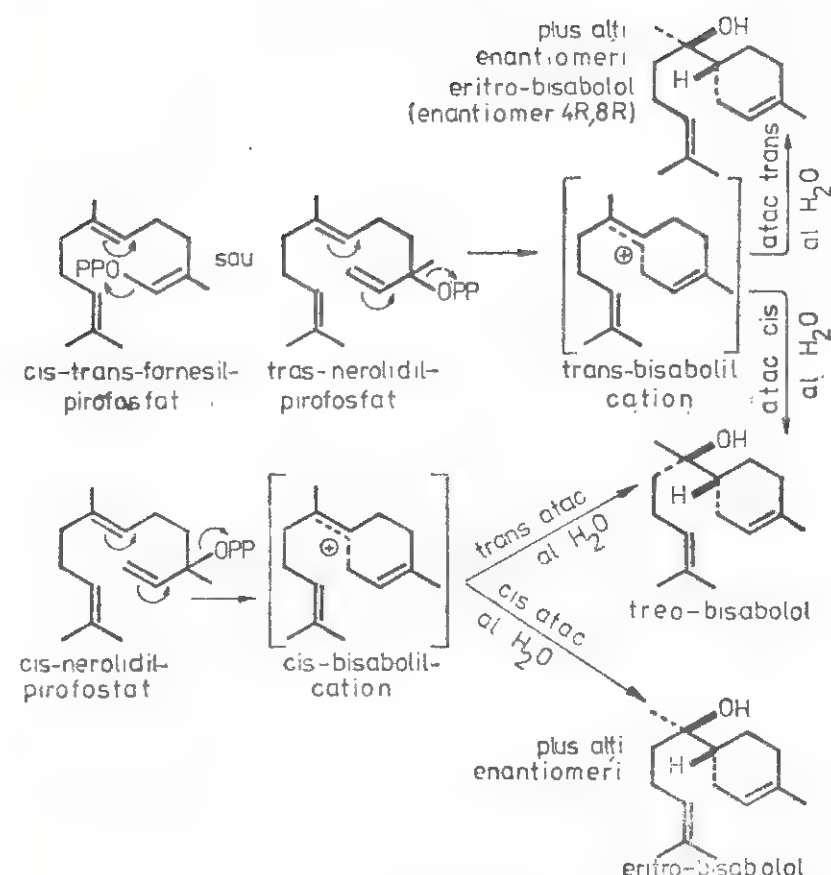


Fig. 134 — Posibilități de formare ai izomerilor bisabololului

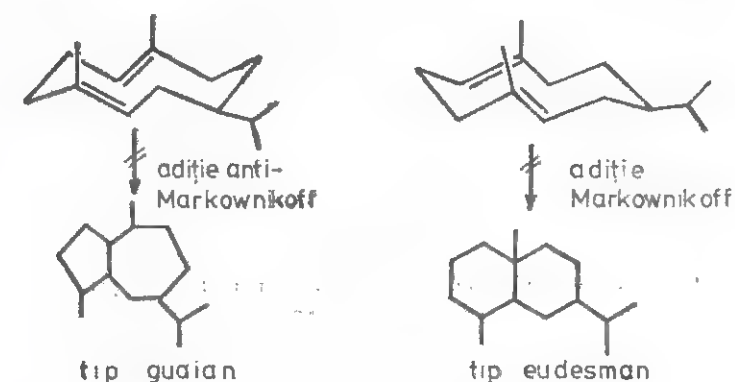


Fig. 135 — Tipuri de sescviterpene

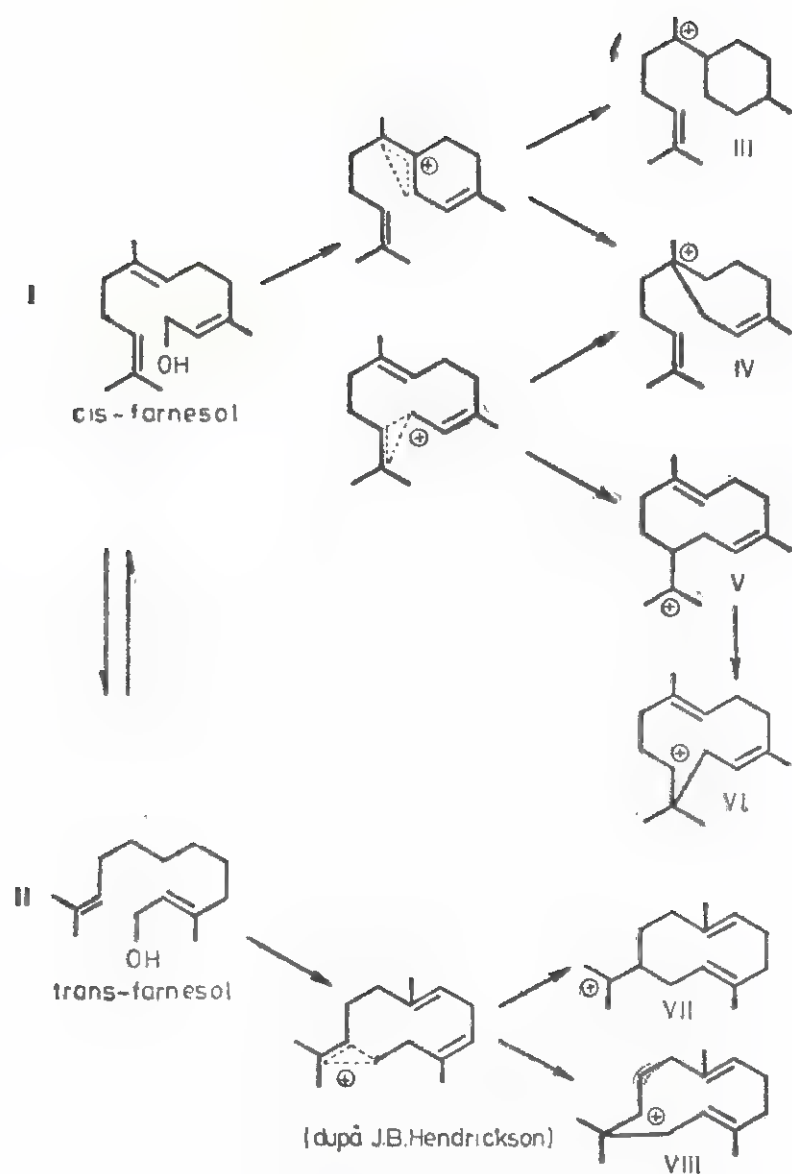


Fig. 136 — Cationi intermediari în formarea unor sesquiterpene ciclice (după J. B. Hendrickson)

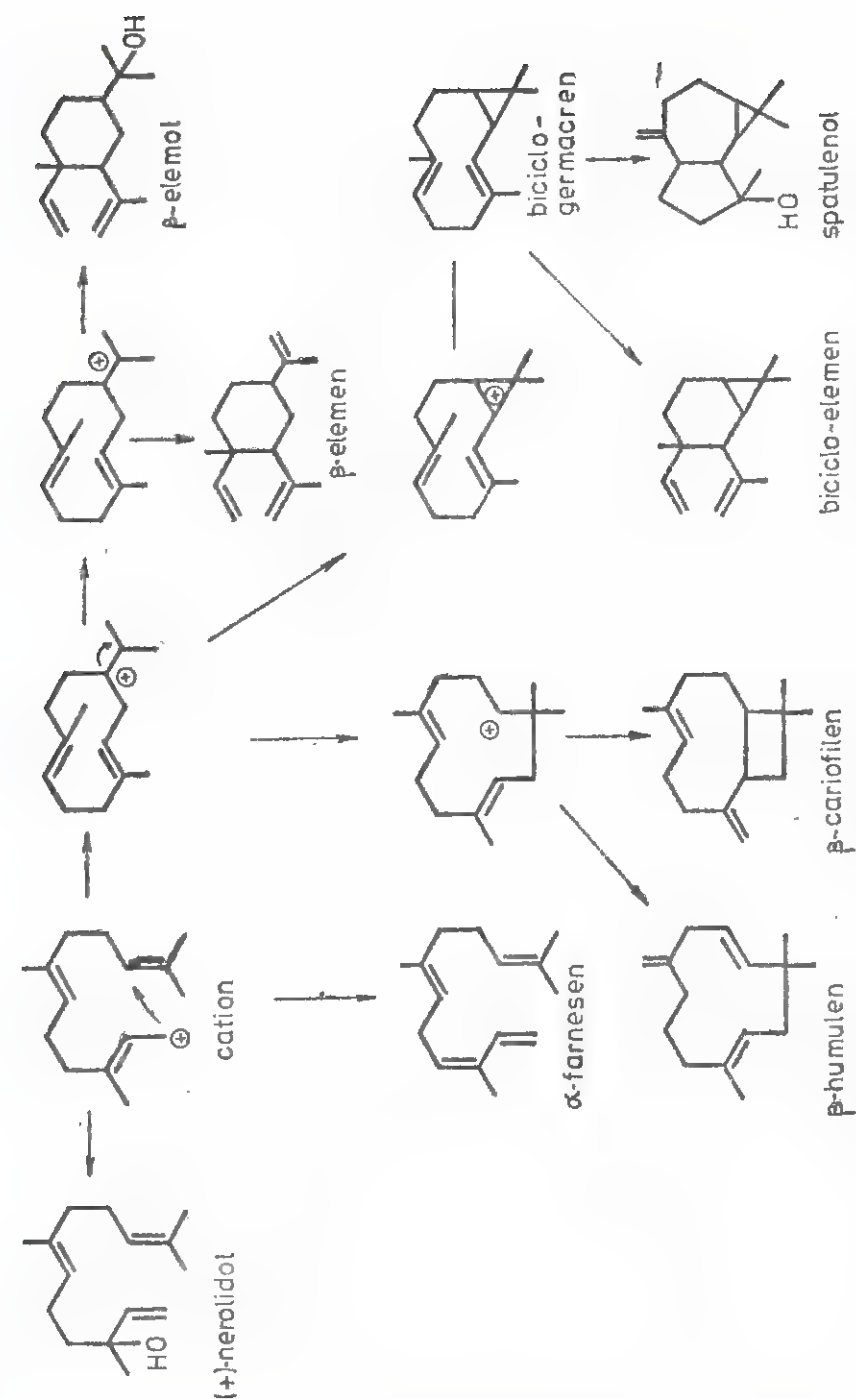


Fig. 137 — Posibilități biogenetice de formare a sesquiterpenelor ciclice din pirofosfatul de trans-2-trans-6-farnesil

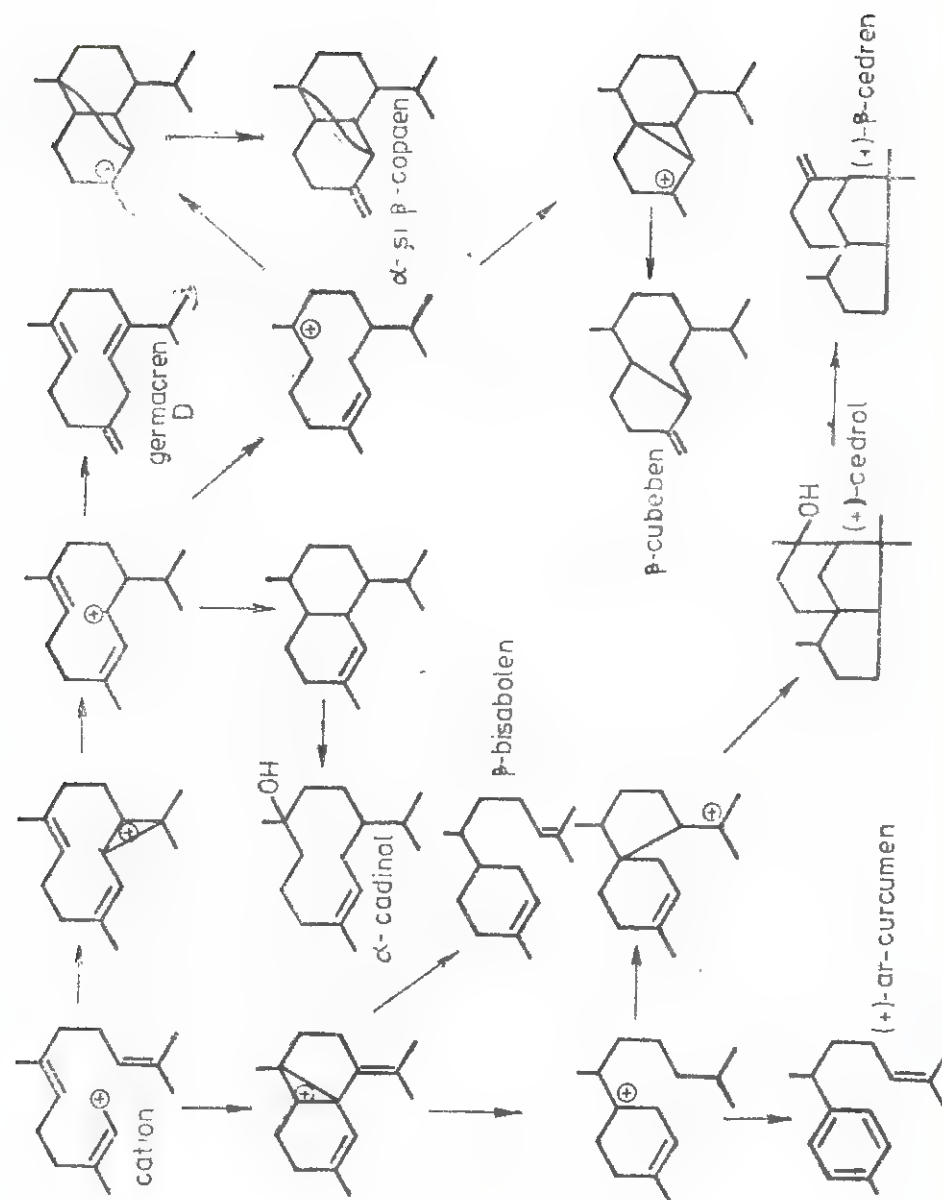


Fig. 138 — Posibilități biogenetice de formare a unor sesquiterpene ciclice din pirofosfatul de cis-2-trans-6-farnesil

2.14.4. Biosinteza diterpenelor

Substanțele diterpenice sînt răspîndite îndeosebi în compoziția gimnospermelor, făcînd parte din conținutul multor rezine naturale. Se caracterizează prin molecula cu 20 atomi de carbon care este sintetizată, în organismele vegetale, prin condensarea a două molecule de geranil-pirofosfat, cînd rezultă geranil-geraniol-pirofosfatul, conform fig. 139.

Ca polizoprenoid aciclic, geranilgeranilpirofosfatul poate conduce la biosinteza fitolului, prin hidrogenare, sau la cea a vitaminei A, prin ciclizare parțială (Fig. 140).

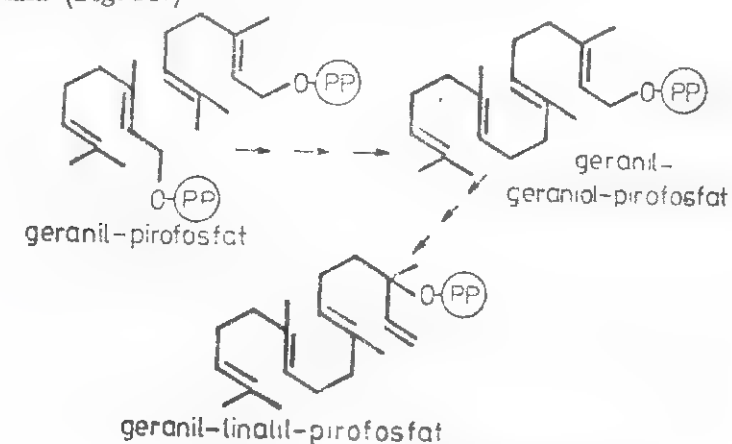


Fig. 139 — Biosinteza geranilgeraniolpirofosfatului

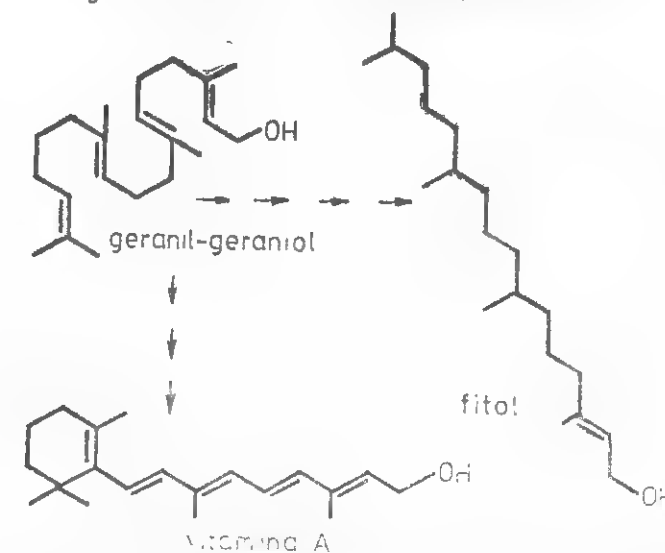


Fig. 140 — Derivați aciclici sau parțial aciclici ai geranilgeraniolului

Prin ciclizare totală însă, geranil-geraniolul poate conduce la acizii diterpenice, principalii componenți ai rășinilor din conifere, așa cum este demonstrat în fig. 141 (L.H. Briggs și colab., 1958; R.E. Ireland, P.W. Schiess, 1960).

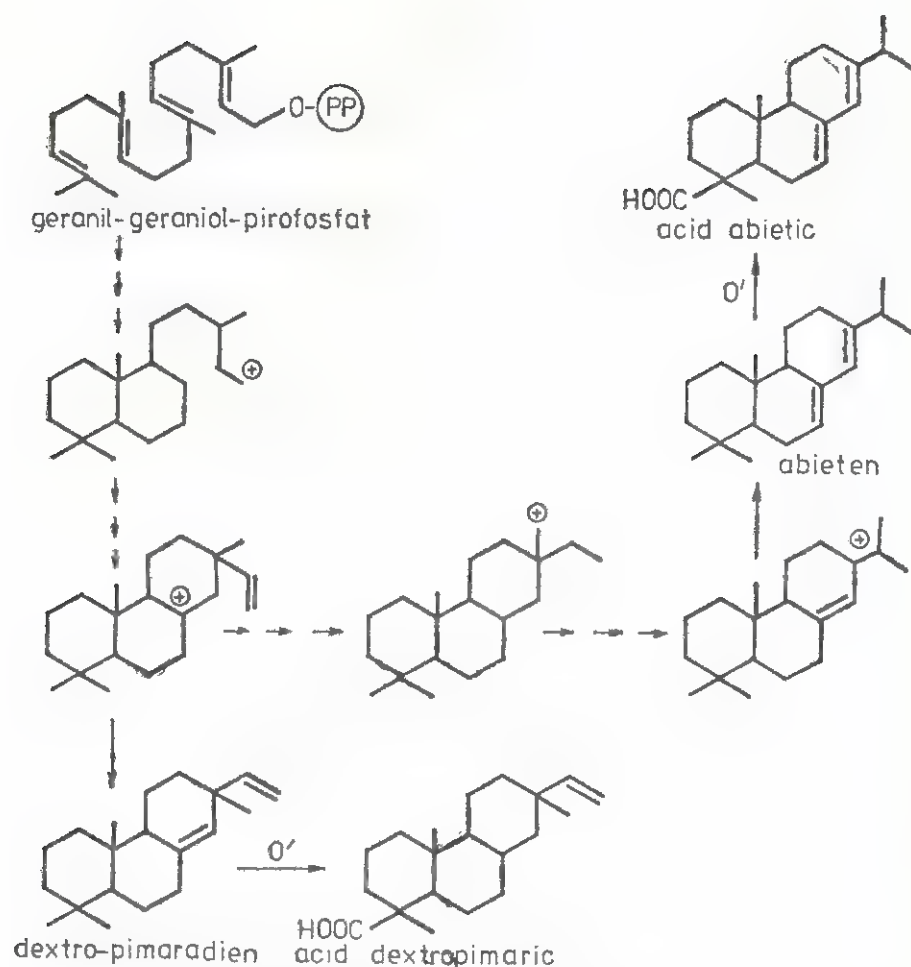


Fig. 141 — Biosinteza acizilor rezinici (diterpenici)

Ciclizarea se face treptat, închizându-se la început numai nucleul naftalenic și abia apoi cel antracenic. Trecerea prin diferitele secvențe ale ciclizării se face, după cum se vede din schemă, tot prin intermediul carbocationilor.

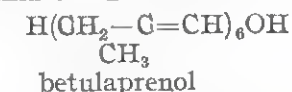
Un grup interesant de substanțe din această categorie sînt alcaloizii diterpenici, principii prezente în compoziția unor ranunculacee dar la care atomul de azot nu este component al structurii diterpenice (vezi *Aconiti tuber*).

2.14.5. Biosinteza triterpenelor și sterolilor

Conform figurii 121 prima substanță triterpenică biosintetizată în metabolismul poliizoprenoidelor este scvalenul. Acesta se formează prin condensarea a două molecule de farnesilpirofosfat ceea ce conduce la lunga catenă cu 30 atomi de carbon a scvalenului.

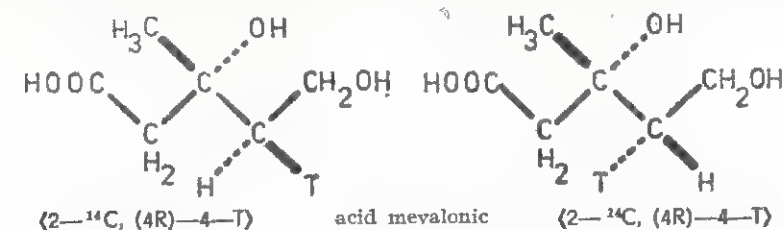
Configurația sterică a scvalenului rezultă din cea a farnesolului și care, la rîndul său, este consecința stereioizomeriei izopentenil-pirofosfatului.

Date importante au fost obținute, în această direcție, prin studierea biosintezei betulaprenolului, alcool triterpenic aciclic, existent în compoziția lemnului mesteacănului (*Betula verrucosa*). D.P. Gough și F.W. Hemming (1970) au folosit două specii de acid mevalonic marcat, $[2-^{14}\text{C}, (4R)-4-T]$ și $[2-^{14}\text{C}, (4S)-4-T]$ (T = tritium) în a căror soluții au introdus, pentru un anumit timp, rămurele de mesteacăn.

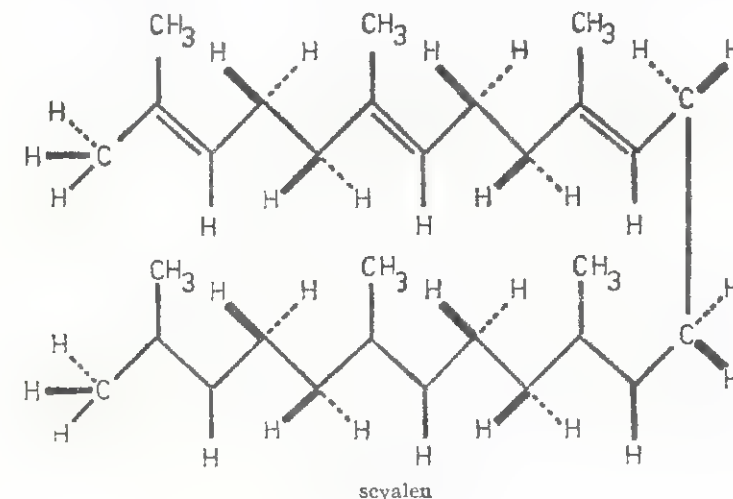


Autorii citați au stabilit că betulaprenolul extras și caracterizat ca fiind și el marcat, conține în structura sa trei resturi biogenetice trans-izoprenice, celelalte fiind resturi biogenetice cis (3+3 la betulaprenol-6; 3+6 la betulaprenol-9).

Administrînd la răsaduri de *Phaseolus vulgaris* $2-^{14}\text{C}$ -acid mevalonic, urmată de triturarea și separare prin ultracentrifugare diferențială a fracțiunilor subcelulare, Knapp și colaboratorii (1969) au găsit scvalen marcat, repartizat în supernatant și steroli marcați în fracțiunea microzomală și supernatant. Numeroase alte cercetări au condus la convingerea că biosinteza scvalenului poate fi schematizată steric ca în fig. 142 (R.B. Babes, 1967).



Configurația sterică absolută a scvalenului este redată mai jos:



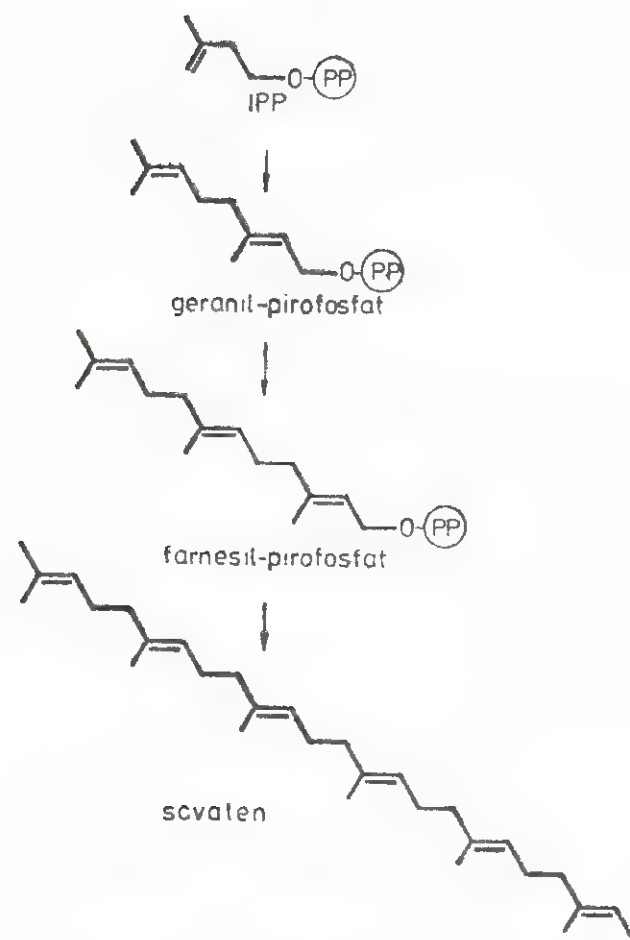
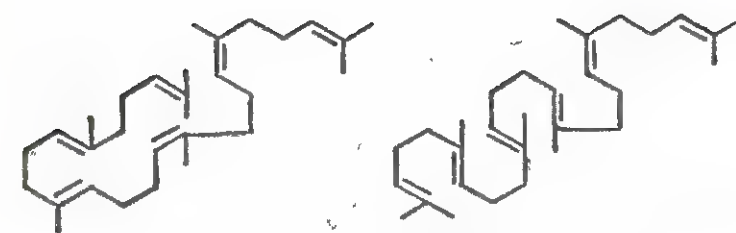


Fig. 142 — Formarea poliizoprenică a scvalenului

Din formulele pseudociclice ale scvalenului au fost apoi presupuse posibilitățile de ciclizare ale acestuia (C.H. Brieskorn, 1965).

Încă din 1926, Heilbron și colaboratorii sugerează că precursorul biogenetic al sterolilor poate fi considerat scvalenul, iar în 1932 Robinson a presupus că prin ciclizare scvalenul poate furniza colesterol, după eliminarea a trei grupări metilen. În 1953, Woodward și Bloch au propus formula pseudociclică a scvalenului, care explică acceptabil ciclizarea la lanosterol, după ce încă din 1934 și Robinson propusese un model pentru ciclizarea la colesterol. (Fig. 143)

Primul experiment al lui Bloch (R.G. Langdon, K. Bloch, 1953) a evidențiat că scvalenul este precursorul imediat al lanosterolului, fapt care a fost apoi de repetate ori confirmat și riguros dovedit de Bloch și colaboratorii săi (T.T. Tchen, K. Bloch, 1957; R.K. Mandgal, T.T. Tchen, K. Bloch, 1958), folosind ^{13}C -trans-scvalen sintetic.



model Robinson, 1934 model Woodward și Bloch, 1953

Fig. 143 — Modele de scvalen

Clasificarea de către Ruzicka și colaboratorii săi (A. Eschenmoser, L. Ruzicka, O. Jeger, D. Arigoni, 1955) a acestei originale „căi izoprenice”, explică formarea din all-trans-scvalen a tuturor triterpenelor cunoscute ca și a stereochemiei lor. Atacul electofil de către un atom de oxigen cationic (ex. OH), la una din dublele legături terminale ale scvalenului inițiază o cascadă de ciclizări care conduc la un cation ce suferă, apoi, un rearanjament intramolecular corespunzător, comportînd 1:2-migrarea a trei atomi de hidrogen (după număratoarea stereoidică: $9\beta\text{-H} \rightarrow 8\beta\text{-H}$; $13\alpha\text{-H} \rightarrow 17\alpha\text{-H}$; $17\beta\text{-H} \rightarrow 20\beta\text{-H}$) și a două grupări metil (după număratoarea stereoidică: $8\alpha\text{-Me} \rightarrow 14\alpha\text{-Me} \rightarrow 13\beta\text{-Me}$) pentru a da, după expluzarea unui proton (8-H), lanosterolul (T.T. Tchen, M.G. Horning, M.G. Popjak, 1958, 1959).

În 1959, F. Lynen, ca urmare a revelatoarelor cercetări întreprinse și care au condus la definitivă clarificare a căilor de biosinteză a acizilor grași a emis o originală schemă, pentru acea vreme, de biosinteză a colesterolului. Aceasta a fost stabilită mai ales in vivo, pe animale sau pe culturi de țesuturi animale și apoi pe experiment in vitro. Primele faze de sinteză, pînă la farnesil-pirofosfat, sînt bine cunoscute și s-au studiat relativ ușor deoarece enzimele și metaboliții aferenți sînt ușor hidrosolubili, pe cînd termenii superiori sînt hidrofobi iar în biosinteza lor desigur că un rol important îl joacă enzimele lipoproteice. În cadrul acestui studiu, Lynen a propus următoarea schemă biosintetică (F. Lynen, 1959) (Fig. 144).

Incubînd discuri de frunze de tutun sau hrînind culturi de țesuturi de *Rubus caesius*, *Cyathium intybus*, *Dioscorea compisuta*, *Agave toumeyana* sau de morcov, cu acetat- $1\text{-}^{14}\text{C}$, au fost izolați cicloartenol și 24-metilen-cicloartenol radioactivi (J.D. Erhardt, L. Hirth, G. Ourisson, 1967). Lanosterol, lanostandien și lanostandienonă radioactivi nu au fost identificați în materialul studiat, ceea ce presupune, cel puțin aparent, că cicloartenolul poate înlocui lanosterolul în biosinteza fitosterolilor.

În privința catenei laterale de la C_{17} , cercetarea biosintezei unor C-24-metil- și C-24-etilfitosteroli, folosind culturi de *Chlorella vulgaris* și *C. ellipsoidea*, s-a determinat că radicalii metilen și etilen sînt introduși la C_{24} de către adenozilmetionină. Lederer (1969), Jaureguierry și colab. (1965), Akhtar și colab. (1966), Barton și colab. (1966), au arătat că e-24-metilen-lanosterolul este un intermediar în biosinteza lanosterolului, conform următorului mecanism. (Fig. 145)

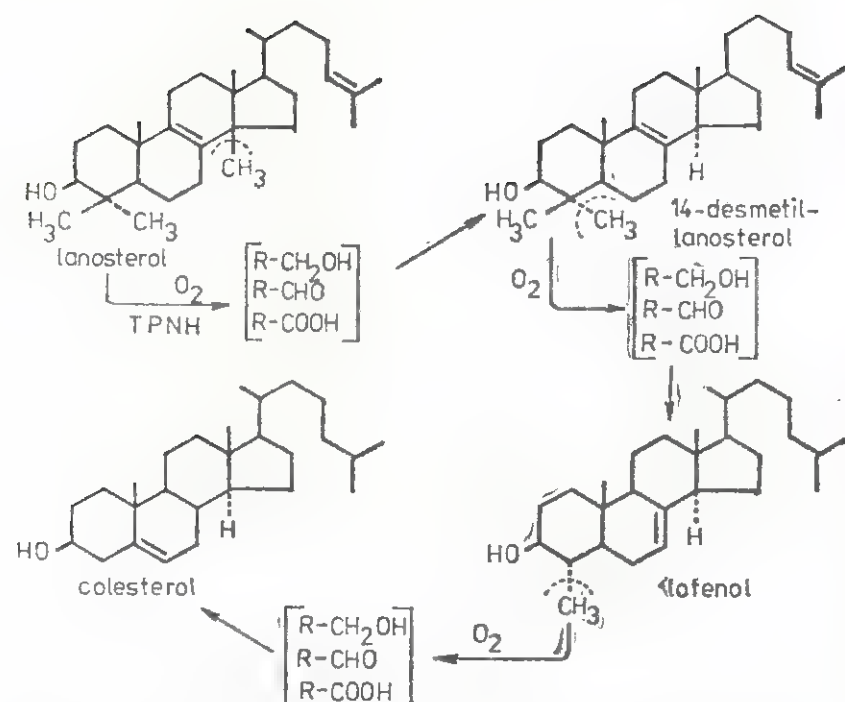


Fig. 144 — Eliminarea oxidativă a trei grupări metil din structura lanosterului și ultimile secvențe ale biosintezei colesterolului

Aceste determinări au fost efectuate folosind $(CD_3)_3$ -metionină (Y. Tomita, A. Uomori, H. Minata, 1969; Y. Tomita, A. Uomori; E. Sakurai, 1970).

Prin aspersia unei soluții de acetat de cicloartenil tritiat, în frunzele de tutun, M. Devys și col. (1969), au izolat apoi o serie de steroli din frunzele tratate, din care numai colesterolul a păstrat radioactivitatea.

J.D. Wheete (1973) a stabilit că primul produs de ciclizare al scvalenului, sub formă de 2,3-oxid, în conformația scaun-baie-scaun-baie și care apoi trece în cicloartenol prin intermediul unui cation steroidic intermediar (Fig. 146).

Pe de altă parte, o serie de autori au obținut incorporarea cicloartenolului marcat în diverși fitosteroli, dar și în colesterol animal sau vegetal (H.R. Schütte, 1974).

L.J. Goad și T.W. Goodwin (1972) au stabilit următoarea suită de intermediari între cicloartenol și alți steroli (Fig. 147).

Folosind colesterol-4- ^{14}C marcat cu care a tratat semințe germinate de *Balanites aegyptiaca*, R. Hardman și E. A. Sofowora (1971), au găsit radioactivitatea corespunzătoare în diosgenina sintetizată de plantă în mod analog, R.D. Bennett și colab. (1970), au obținut incorporarea în diosgenină a 24-hidroxicolesterolului-26- ^{14}C , administrat frunzelor de *Dioscorea floribunda*. Aceasta înseamnă că atât cicloartenolul cât și colesterolul pot fi considerați ca precursori ai diverșilor fitosteroli existenți în

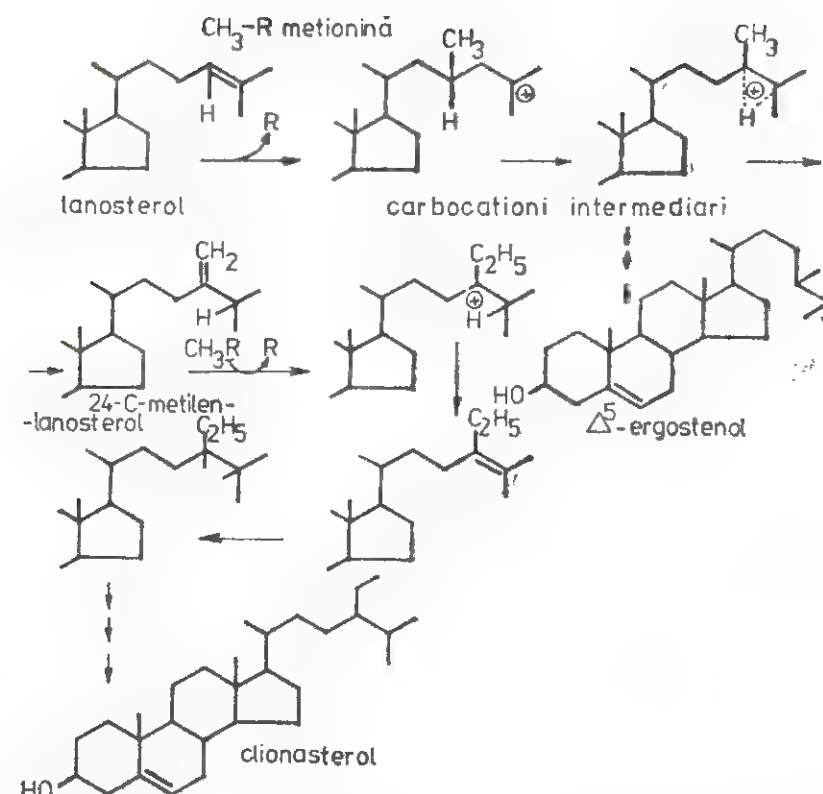


Fig. 145 — Formarea 24-C-metil- și 24-C-metilenlanosterol derivaților

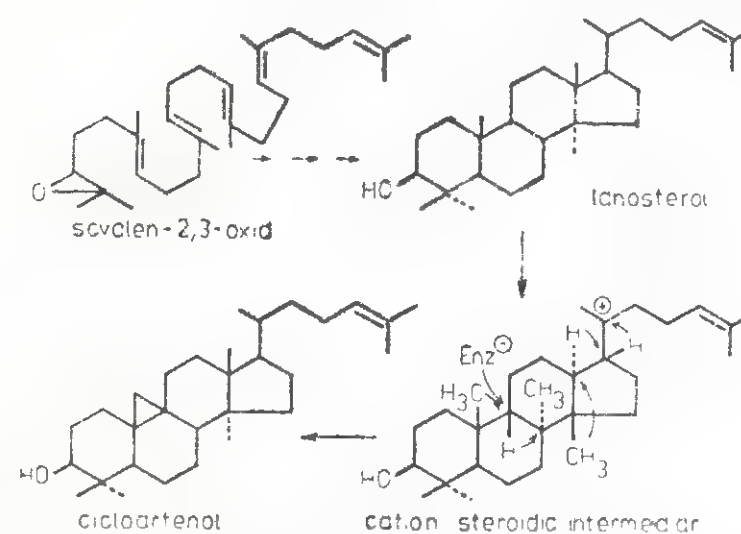


Fig. 146 — Ciclizarea scvalen-2,3-oxidului de lanosterol și cicloartenol

plantele superioare, printre care și saponozidele sterolice. (R.D. Bennett și colab. 1965, 1969; R.D. Bennett, E. Heftmann, 1966; R. Tschesche, H. Hulpke, 1966; S.J. Stohs și colab. 1974).

În afară de colesterol, R. Tschesche lucrând cu plante întregi sau cu rondele de frunze de diferite specii de digitală, a demonstrat că și progesterona este utilizată de plantă pentru biosinteza glicozidelor cardiotonice (Liat Tan, 1970). De asemenea, și pregnenolona este utilizată de frunzele de *Digitalis lanata*, iar administrată speciei *Helleborus atrorubens*, a condus la helebrigenină marcată (R. Tschesche, H. Scholten, M. Peters, 1969). Se

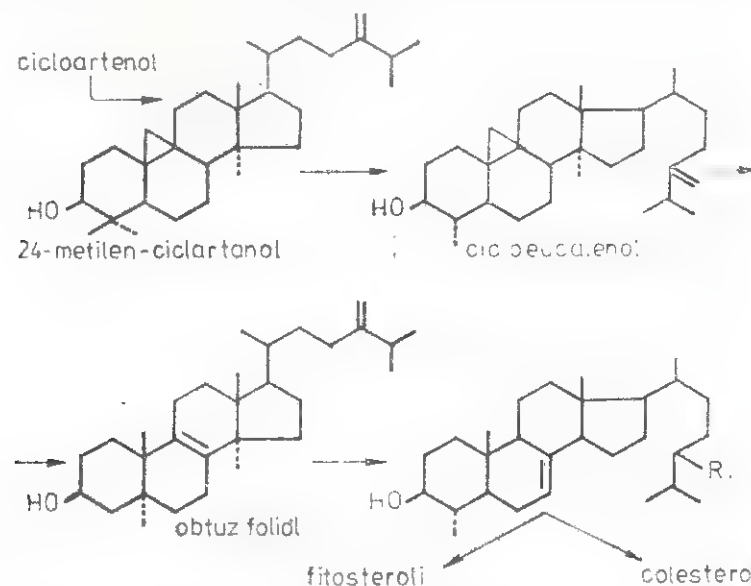


Fig. 147 — Cale posibilă de formare a sterolilor din cicloartenol

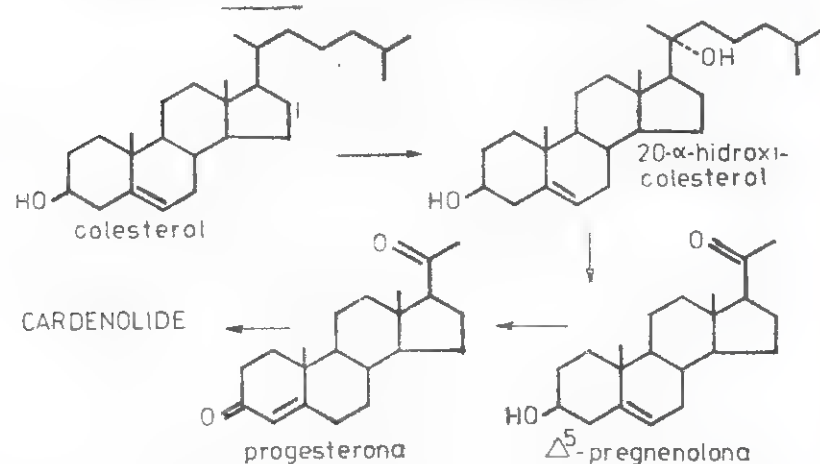


Fig. 148 — Cale de formare a cardenolidelor în frunzele de *Digitalis lanata*

pare că cea mai plauzibilă cale de biosinteză a cardenolidelor din *Digitalis lanata* este următoarea: colesterol-20- α -hidroxil-cholesterol \rightarrow pregnenolona \rightarrow progesterona \rightarrow cardenolide (Fig. 148).

Prin administrare de (7- 3 H)-20- α -hidroxil-cholesterol și (4- 14 C)-cholesterol frunzelor de *Digitalis lanata*, J. A. F. Wickramasinghe și colab., (1968), au izolat după trei săptămâni, din același frunze, digitoxigenol, digoxigenol și gitoxigenol, bine marcate. Rezultate asemănătoare au obținut și alți autori, începând cu primele cercetări ale școlii lui Tschesche din perioada 1964—1965 (E. Caspi, D.O. Lewis, 1967; Euw și Reichstein, 1964; H.M. Sauer și colab., 1967; E. Caspi și G. H. Hornby, 1968).

G. Ryhaek (1967), M.H. Sauer și colab. (1967), M.H. Sauer și colab. (1968), R.D. Bennett și colab., (1969), au ajuns la aceleași rezultate de obținere a unor cardenolide radioactive, prin administrare de pregnenolona sau progesterona marcate, unor specii de *Digitalis* sau *Strophanthus*.

O problemă deosebită a pus-o natura și introducerea OH din poziția 14.

Introducerea oxidizării din β C₁₄, la scheletul cardenolidic, are loc prin apariția unei duble legături în poziția 14—15 a ciclopentanului unui precursor (progesterona sau pregnenolona), urmată de o oxidare cu formarea unei grupări 14 β , 15 β -epoxi, după care aceasta este redusă cu formarea de OH-14 β , (L. Canonica, F. Ronchetti, G. Russo, 1971).

Bazat pe această ipoteză a lui Caspi (1968), Tschesche a administrat frunzelor de *Digitalis lanata* 5 β -H- $\Delta^{14(15)}$ -pregnen-3 β -ol-20-ona tritiată și care a fost incorporată în cardenolidele formate.

Pentru a verifica dacă formarea dublei legături din 14—15 implică îndepărtarea unuia din hidrogenii 15 β sau 15 α , s-a folosit unul din precursorii colesterol, pregnenolona sau progesterona, care sînt în mod incontestabil încorporați în cardenolide. Rolul hidrogenului din 15 α a fost controlat prin incorporarea 3 α R-[(2R)-2- 3 H-2- 14 C] acid mevalonic în lanosterol, pentru a vedea dacă 15 β -H este reținut iar 14 α -CH₃ este îndepărtat (Fig. 150).

Folosind un homogenat de ficat, hidrogenul din 15 β este convertit în configurație 15 α -H, în timpul trans-hidrogenării $\Delta^{14(15)}$ -derivatului astfel format și apoi a compusului saturat cu tritii în poziția 15 α . Acest derivat este îndeosebi progesterona.

Acidul mevalonic radioactiv, dizolvat în acetonă, a fost depus cu o pensulă pe frunze de *Digitalis lanata*, în vivo. După patru săptămâni plantele au fost sacrificate iar digitoxigenolul marcat a fost izolat și purificat.

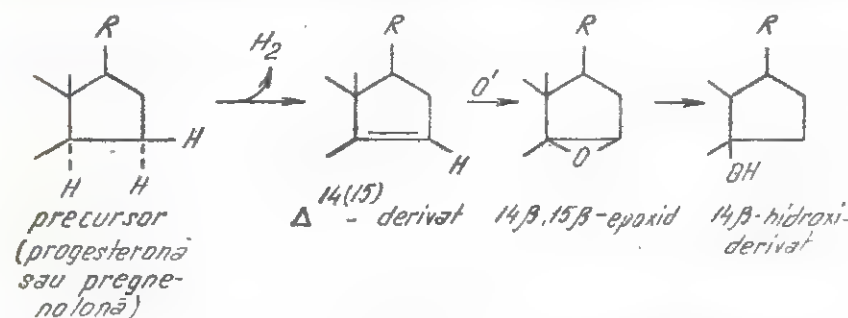


Fig. 149 — Introducerea oxidizării 14- β în molecula digitoxigenolului

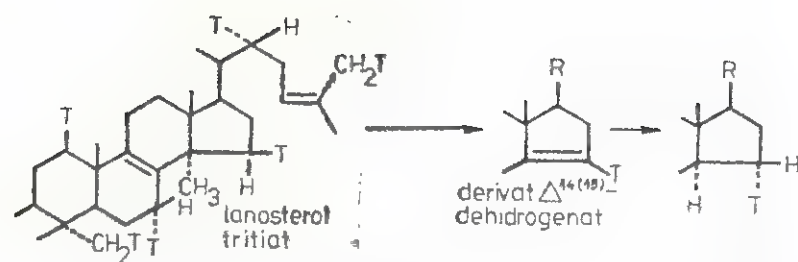


Fig. 150 — Eliminarea radicalului metil din poziția 14 a lanosterolului

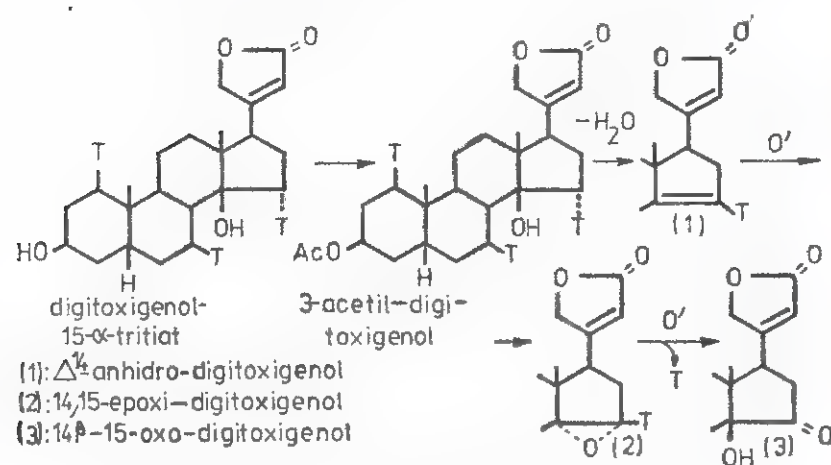


Fig. 151 — Formarea 14-β-hidroxydigitoxigenonei

După diluarea cu digitoxină neradioactivă (carrier) și cristalizare la o activitate specifică constată, materialul a fost acetat și dehidratat cu clorură de tionil în piridină. Anhidroderivatul a fost tratat cu acid-clor-perbenzoic și oxidat la compusul epoxi, cu anhidridă cronică, ceea ce a condus la oxo-digitoxigenol care a fost caracterizat. (Fig. 151).

Cercetări asemănătoare au fost întreprinse pentru a demonstra configurațiile sterice ale saponozidelor sterice din compoziția aceluiași frunze de *Digitalis lanata* sau diferite specii de *Dioscorea*.

În sfârșit, și o altă categorie de substanțe steroidice pot rezulta din colesterol, ca precursor biogenetic, așa cum este cazul ecdisteroidelor, hormon foarte important în metamorfoza insectelor (M.J. Thompson și colab., 1972). Apoi, aceste substanțe, ca ecdisona de exemplu, au fost descoperite și în plante (C.E. Berkoff, 1970).

Cercetând biosinteza ecdisteronei în organele speciei *Podocarpus alata*, E. Heftmann și colaboratorii (1968), au dovedit că și de această dată precursorul structural este colesterolul.

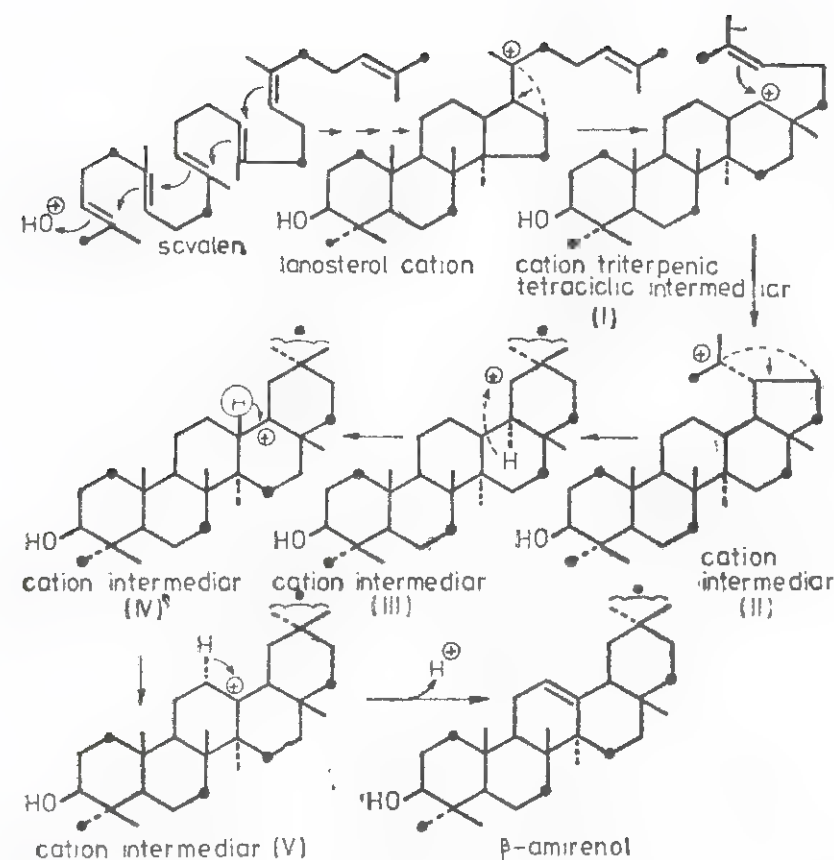


Fig. 152 — Schema propusă pentru biosinteza β-amirenonei

În ceea ce privesc substanțele triterpenice cu structură pentaciclică, aceasta se formează tot din scvalen, prin intermediul lanosterolului, care suferă apoi o serie de rearanjări intramoleculare, prin intermediul carbocationilor care labilizează acele zone ale structurii ce trebuie modificate, până la configurarea nucleului pentaciclic. O astfel de schemă biosintetică a propus-o H.H. Rees, G. Britton și T.W. Goodwin (1968), după ce au hrănit mazăre încolțită cu acid (3RS)-[2-¹⁴C, (4R)-4-³H]-mevalonic și au analizat β-amirenone izolată din aceasta.

Pornind de la conformația sterică scaun-scaun-scaun-baie a scvalenului, β-amirenone rezultat va avea configurația scaun-scaun-scaun-baie-scaun (Richards și Hendrickson, op. cit.). (Fig. 152).

Cationul intermediar din poziția II, al figurii de mai sus, poate fixa această formă în structura lupeolului și a derivaților săi. (Fig. 153).

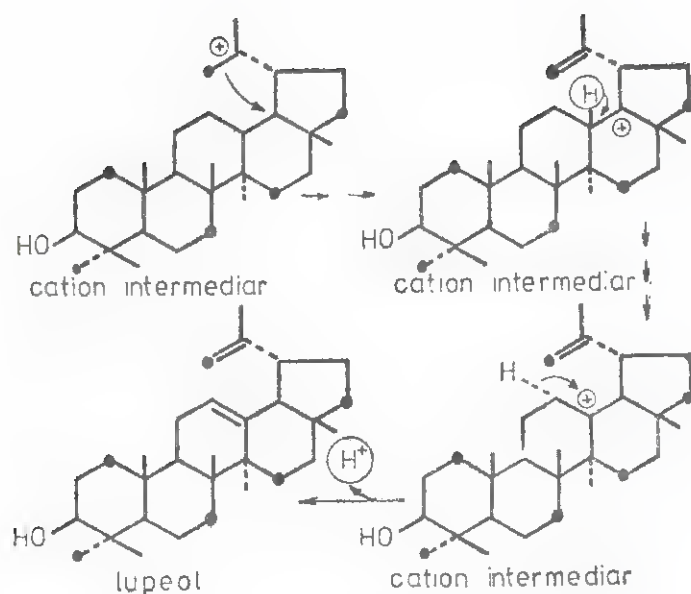


Fig. 153 — Biosinteza lupeolului

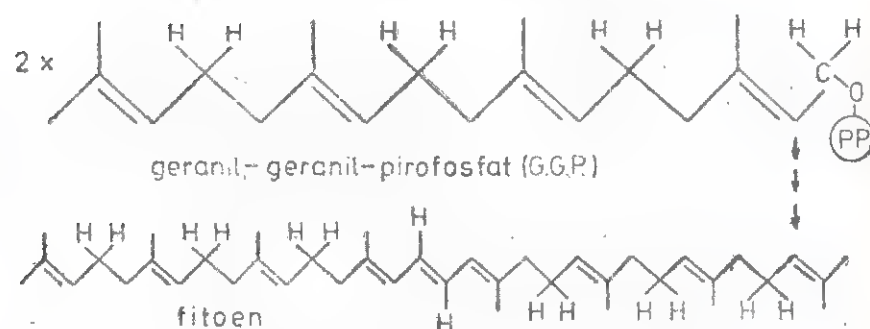


Fig. 154 — Formarea fitylenului prin condensarea GGP

2.14.6. Biosinteza carotenoidelor

Ținând cont de marea importanță economică (coloranți fiziologici și care dau valoarea comercială a unor produse alimentare și medicamentoase) ca și fiziologică (provitamine A), studiul lor a fost întreprins încă de la sfârșitul secolului trecut. Deoarece organismele animale nu au capacitatea de a sintetiza de novo carotenoide, le pot numai metaboliza, cercetările de biosinteză a acestor substanțe atât de răspândite în regnul vegetal, de la microorganismele la plantele cele mai evoluat, au fost întreprinse folosind ca test numeroase specii vegetale (K. E. Eimhjellen, S. L. Jensen, 1964).

În oricare din organismele vegetale testate sinteza carotenoidelor pleacă de la utilizarea acetatului activat, sub formă de acetilcoenzimă A,

care furnizează primul monomer care va conduce, prin condensare repetată, la catenele polinesaturate, poliizoprenice, ale moleculei carotenoidelor.

Pentru condensarea în catene poliizoprenice din unitățile biogenetice hemiterpenil (IPP și DAP), este necesară îndepărtarea unui radical pirofosforil și expulzarea unui proton de la C₄ al MVA. Prin aceste condensări se ajunge la molecula diterpenică a geranilgeranilpirofosfatului, el fiind precursorul poliizoprenic direct al carotenoidelor. Două molecule de geranilgeranilpirofosfat se leagă apoi după un mecanism asemănător celui care contribuie la sinteza scvalenului (Figura 142), pentru a forma precursorul direct al majorității carotenoidelor naturale, fitylen (figura 154) (T. W. Goodwin și colab., 1967).

Fitylenul este primul compus cu 40C în secvența catenei biosintetice care conduce la caroteni complet nesaturați ca α-, β-, γ- sau δ-caroteni și lycopenu (10).

Între geranilgeranilpirofosfat și fitylen mai există însă și un alt intermediar, prefitylenul, care sub formă de ester pirofosforil conduce la formarea unui carotenoid, lycopersenul, intermediar în biosinteza a numeroase carotenoide cunoscute (Fig. 155).

Deoarece în timpul condensărilor IPP, doi atomi de hidrogen sînt legați la C₄ care provine din MVA, apare problema dacă există o îndepărtare sistematică, stereospecifică, a unui atom de hidrogen și, dacă este așa, care din cei

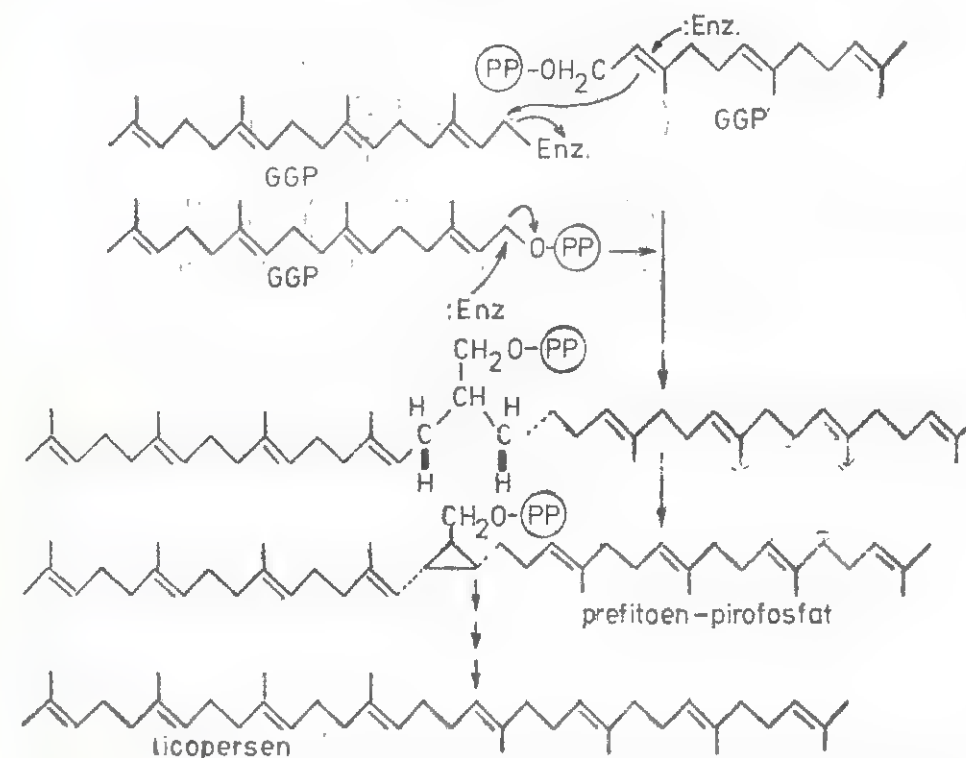


Fig. 155 — Formarea lycopersenului pe calea prefitylenului (după Tămaș și Neamțu 1986)

doi. Pentru a elucida această problemă, au fost întreprinse cercetări cu substanțe marcate și anume $4C\text{-}^3H\text{-MVA}$ (G. Suzue, J.W. Porter, 1969).

Ca și în cazul formării scvalenului, toate eliminările de hidrogen de la C_4 al MVA au aceeași stereospecificitate; atomul pro-R-hidrogen este păstrat pe cînd atomul pro-S este pierdut [după nomenclatura lui Cohn și Ingold (1951), extinsă de Hanson (1966) pentru a denumi perechile de liganzi g și g la un atom tetraedric Xggij]. R.J.H. Williams și colaboratorii săi (1967) au arătat că în timpul testării formării fitoenului, la un număr de organisme stereospecificitatea îndepărtării hidrogenului de la C_4 la MVA este aceeași ca și în cazul citat al biosintezei scvalenului. Considerații ulterioare asupra biosintezei carotenoidelor au arătat că în procesul de formare a fitoenului sînt pierduți doi atomi de hidrogen de la doi atomi de carbon centrali, care își au originea în C_5 al MVA.

Mai departe, un atom de hidrogen de la C_5 , de data aceasta, al MVA, este pierdut în timpul transformării fitoenului în carotenoide complet nesaturate.

Din lucrările lui Cornforth și colab. (1966) rezultă că resturile de geranil-geranil sînt legate pe calea unei ilide, mecanism care necesită prezența unei grupări tioeter la centrul activ al fitoen-sintetazei. Acest grup tioetre deplasează pirofosfatul dintr-o moleculă de geranil-geranil-pirofosfat, printr-o reacție de substituție care cuprinde inversia configurației la C_1 al GGP, pentru a da un ion de sulfoniu (Fig. 156).

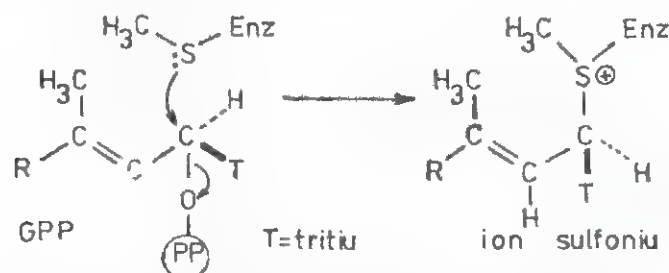


Fig. 156 — Fixarea enzimei la GGP prin intermediul radicalului sulfoniu

Atomii de hidrogen de la C_1 , situați între o dublă legătură și radicalul S^{\oplus} au acum tendința de ionizare cu formarea unei ilide. Aceasta alchilează a doua moleculă de GGP pentru a forma licopersil-ion-sulfoniu (licoperse-nul este echivalentul C_{40} al scvalenului).

În locul deplasării nucleofile a tio-enzimei de către hidrogenul din latura „B” a NADPH care are loc la formarea scvalenului, în acest caz a condus la observația că sarcina pozitivă incipientă de la atomul de carbon din care se pierde S-enzima, este neutralizată prin pierderea unui proton de la radicalul metilen adiacent, ceea ce favorizează introducerea unei duble legături centrale în molecula fitoenului.

Din lucrările lui Popjak (1961) rezultă alchilarea unei duble legături ca în procesul de elongație al moleculei terpenoidelor. Prima etapă constă într-o reorganizare anionotropă a geranil-geranilului pentru a conduce la un derivat geranil-linaloil. Alchilarea cu inversia celei de a doua molecule

de GGP are loc la restul pirofosfat al primei molecule ce stabilizează deficiența de electroni rezultată la C_2 . În mod normal, eliminarea trans regenerează dubla legătură.

În stadiul final, restul pirofosfat este îndepărtat dar în locul intermediarului care suferă reducerea cu NADPH, sarcina pozitivă ce se formează la eliminarea pirofosfatului este neutralizată de pierderea unui proton expulzat cis-1,4, cu migrarea electronilor π de la dubla legătură, pentru a forma fitoenul.

Considerații teoretice arată că ambii atomi de pro-R-hidrogen din centrul moleculei fitoenului sînt păstrați numai dacă configurația dublei legături centrale, astfel formate, este cis. Din determinările efectuate a rezultat că fitoenul natural este de configurație cis.

Prin dehidrogenarea enzimatică a fitoenului, acesta trece în cis-fitoen, caroteniod intermediar, parțial nesaturat. Înainte de a fi continuată dehidrogenarea, are loc, însă, o trans-total izomerizare (Gh. Neamțu, C. Bodea, 1968; B. H. Davies, 1970). (Fig. 158).

Dehidrogenarea carotenilor parțial nesaturați, la caroteni total nesaturați, se face conform așa numitelor „secvențe Porter-Lincoln”, în care desaturarea are loc prin apariția cite unei duble legături, alternativ de o parte și de alta a dublei legături centrale, pornind de la configurația 15-cis a fitoenului (Fig. 159).

O mare parte din carotenoide însă, conțin la unul sau la ambele capete, un ciclu de iononă care, în urma experimentelor efectuate cu acid mevalonic marcat $(3RS)\text{-}2\text{-}^{14}C\text{-}(4R)\text{-}4\text{-}^3H$ au condus la concluzia că α -iononă, din α -caroten, nu provine prin izomerizarea β -iononei din β -caroten, și nici invers. Ciclul iononic este închis în mod independent pentru α -, β -, sau γ -caroten, ca urmare a eliminării diferite a protonilor dintr-un cation carbonium intermediar (A.J.H. Williams, 1967).

Prin experimentare pe plastide izolate din diverse soiuri de tomate s-a ajuns la concluzia că un carotenoid aciclic, pentru caroteni obișnuiți licopenul, închide inelul iononic plecînd de la structura pseudociclică a capătului aciclic. Dacă se elimină un proton de la C_6 al capătului catenei, ca urmare a conjugării cu un complex caroten-ciclază, se închide un β -ciclu, iar dacă protonul ce se pierde de la carbocationul precedent format, provine de la C_4 se obține un ciclu ϵ . Ciclizarea și la celălalt capăt al catenei carotenoidice va conduce, respectiv, la α și la β -caroten, așa cum se poate vedea din figură (B. H. Davies, 1977). (Fig. 160).

Într-o schemă sintetică, poate fi prezentată următoarea cale de transformare (biosinteză) a diverselor carotenoide, de la fitoen la α - și β -caroten, prin intermediul fitofluenului și al β -carotenului (Tevini, Lichtenthaler, 1977). (Fig. 161)

2.14.7. Biosinteza unor poliizoprenoide

Printre politerpenele a căror moleculă se formează prin condensarea unui număr mai mare de unități $[C_5]$ pot fi amintite ubiquinonele (vitamine K), plastochinonele, alte filochinone.

Conform unor cercetări întreprinse pe alge verzi (*Euglena gracilis*) cărora li s-au administrat substanțe marcate, nucleul aromatic provine din acid homogentizic, el însuși provenind din acid șikimic (D.R. Threlfall și G.R. Whistance, 1969, 1970).

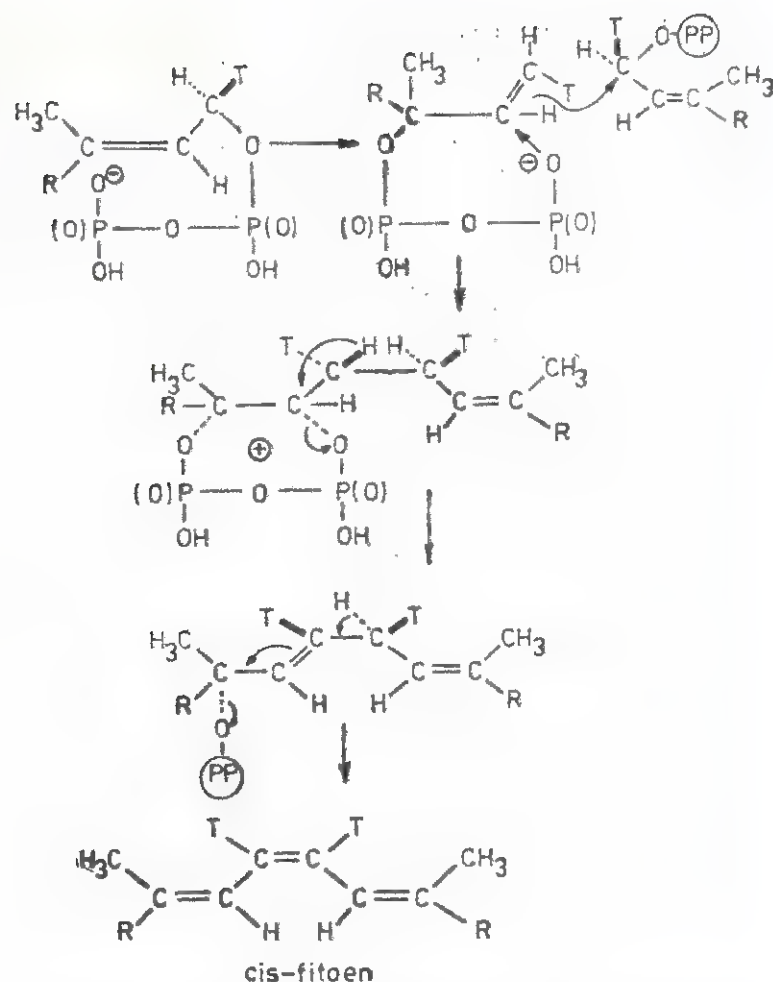


Fig. 157 — Formarea cis-fitoenului natural din /prefitoenpirofosfat (T = tritiu)

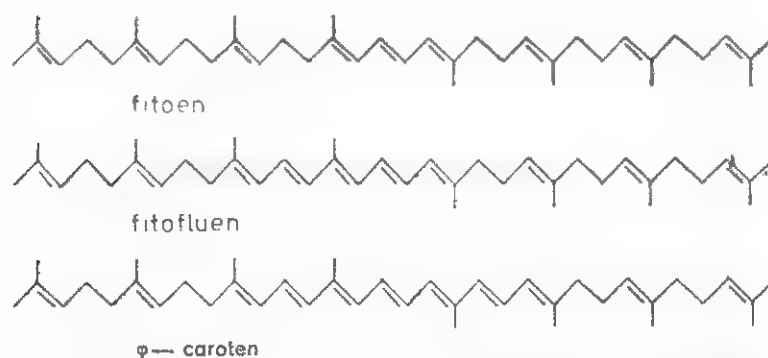


Fig. 158 — Transformarea fitoenului în ψ-caroten prin dehidrogenare

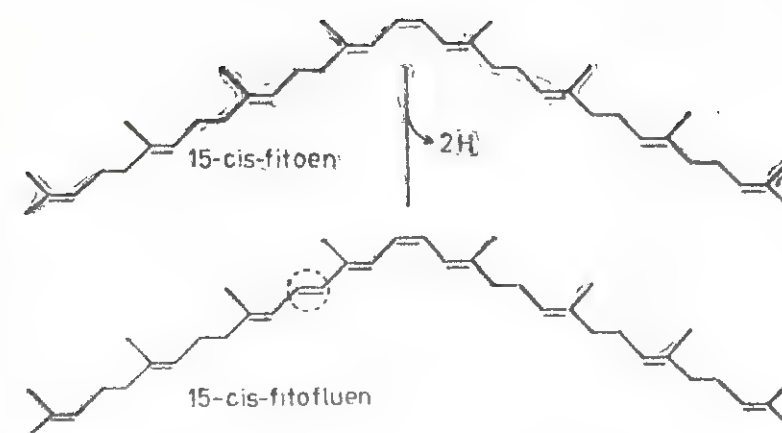


Fig. 159 — Secvența Porter-Lincoln în dehidrogenarea fitoenului

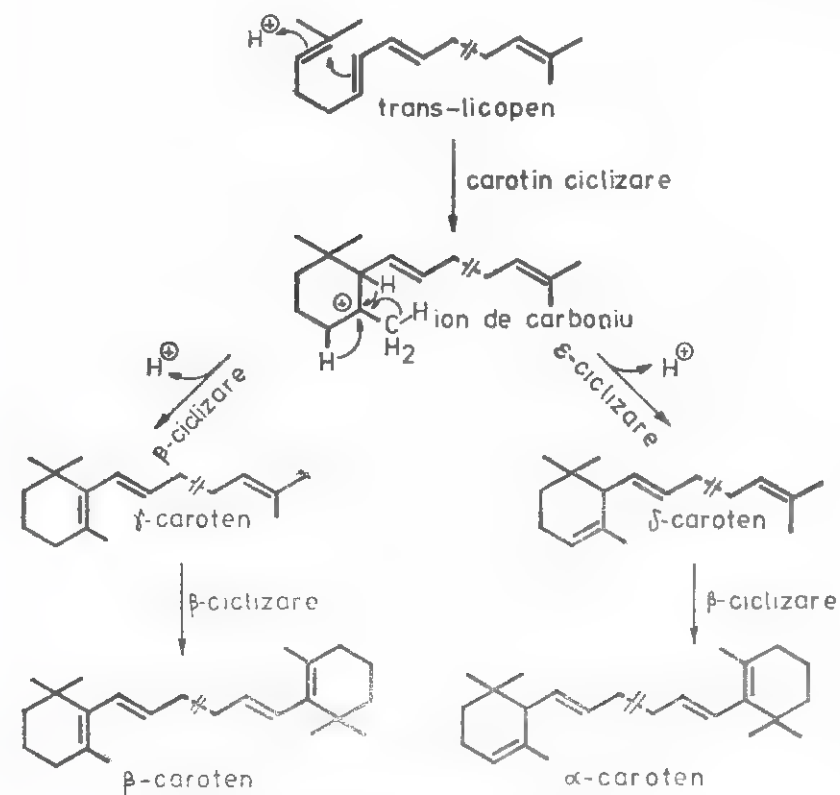


Fig. 160 — Formarea carotenilor prin ciclizarea celor acidici

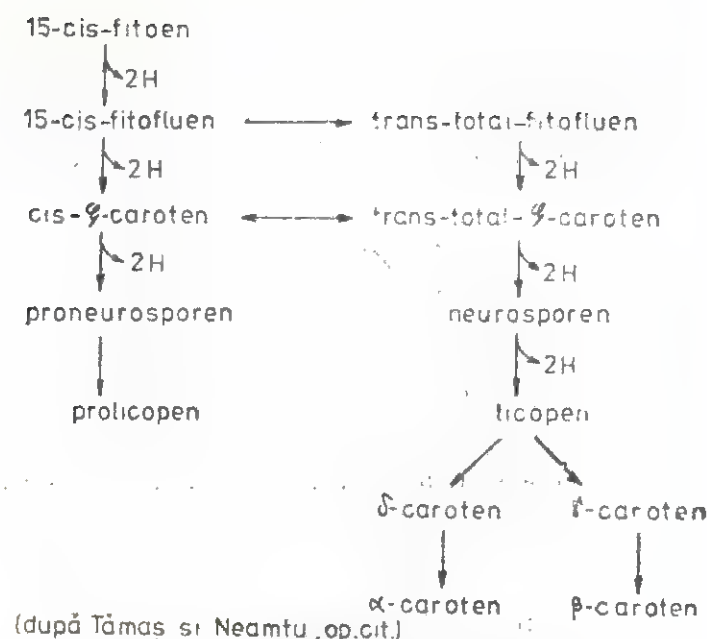


Fig. 161 — Formarea unor carotenoide din fitoen

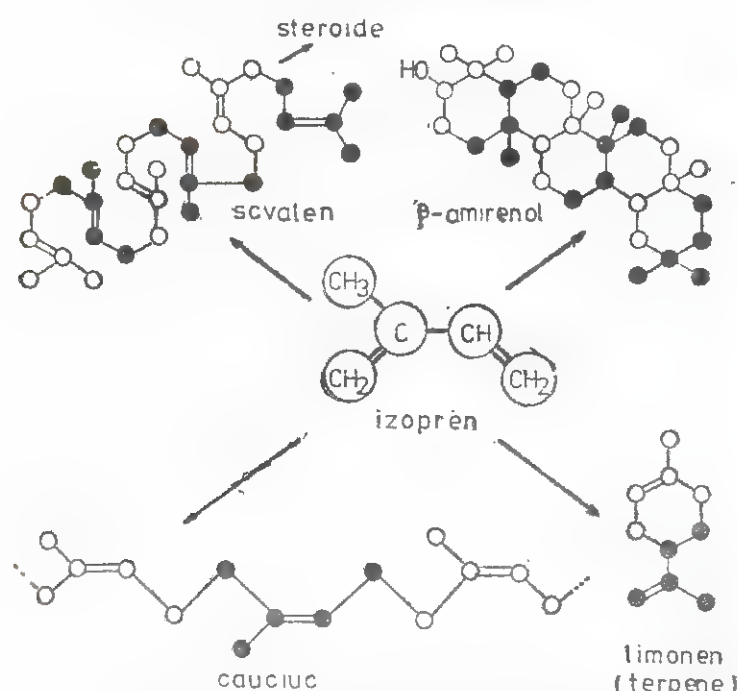


Fig. 162 — Produși de condensare ai izoprenului

Alte poliizoprenoide, în care numărul de polimerizare $n = 500$ la 5000, sînt cauciucul și gutaperca. În acești polimeri izoprenici, condensarea unităților $[C_5]$ se produce după sistemul cap-coadă, la cauciuc configurația fiind de formă cis, iar la gutapercă configurația trans.

Drept încheiere a acestei mari clase de substanțe care sînt izoprenoidale, nu grupa de compuși după numărul de atomi de carbon din moleculă, sau structura de care aparțin, este importantă. Este mai puțin esențial dacă este vorba de mono-sau politerpene, de steroli sau carotenoide, de uleiuri volatile sau vitamine K. Cel mai important lucru constă în modalitatea cum sînt „asamblate” (condensate) unitățile „izoprenice”. Prin prizma aceleiași, celebre, reguli izoprenice a lui Ruzicka, în fig. 162 este reprezentată ilustrativ această cuprinzătoare teorie (F. Lynen, U. Henning, 1960).

2.15. Biosinteza alcaloizilor

Problema biosintezei alcaloizilor este încă deschisă, cu tot volumul imens de cercetări care au fost întreprinse în această direcție. Încercări de a clarifica o serie de aspecte ale acestei probleme au fost efectuate încă de mult timp, dar rezolvarea integrală nu a fost realizată nici pînă azi. Abia cercetările din ultimile decenii, utilizînd mijloace de investigație moderne, au reușit să aducă oarecare lumină.

Lucrurile s-au complicat însă cînd substanțe organice conținînd azot, de regulă heterociclic, în molecule mici, care nu trec de o anumită greutate moleculară (nu sînt incluse aici polipeptidele și proteinele), au fost găsite și în plantele inferioare, ca ciuperci sau alge marine, dar și la organisme animale, îndeosebi insecte.

Socotiți altă dată ca produși de excreție, termeni finali ai metabolismului secundar, alcaloizii sînt considerați acum ca intermediari în procese metabolice de înalt dinamism, uneori cu rol fiziologic esențial pentru viața plantelor (cu rol antifungic, toxine de protecție sau, la insecte, ca agenți de atracție sau de recunoaștere — feromoni —).

În procesul de biosinteză, alcaloizii se formează ca urmare a unor complicate procese enzimatice, dar sînt și cazuri cînd ei iau naștere, așa zis „spontan”. Totuși, de la începutul cunoașterii lor ca o clasă de substanțe definitiv constituită, s-a pus întrebarea unde și cum se formează.

Astfel, s-a constatat că, la plantele tinere, alcaloizii sînt localizați în organele vegetative, în punctele de creștere, deci în regiuni cu activitate fiziologică intensă, lucru de care trebuie să se țină seamă în considerarea căilor de biosinteză și a rolului lor în plantă. Cu toate acestea, nu se poate afirma cu precizie unde anume se formează alcaloizii. Se știe că la unele specii (*Atropa*, *Hyoscyamus*, *Berberis* etc.) se formează în rădăcină de unde migrează apoi către celelalte organe.

Dacă se grefează un altoi de tomate pe tulpină de *Atropa belladonna*, *Atropa* fiind portaltolul, după cîtva timp apar alcaloizi în altoi, adică în frunzele de tomate. Invers dacă tulpina de tomate servește drept portaltol, pentru altoiul format din *Atropa*, aceasta din urmă nu mai produce alcaloizi, lipsindu-i rădăcina (fig. 163).

La *Papaver somniferum* alcaloizii apar după 3—4 zile de la germinare în rădăcină, iar după alte câteva zile și în latexul din tulpină. Latexul este însă localizat, în cea mai mare cantitate, în capsule, după fructificare, ceea ce ar putea conduce la ideea că aici s-ar afla sediul principal al biosintezei alcaloizilor. Dacă se decapitează însă, tulpina matură de mac, în acest caz alcaloizii pot fi regăsiți la extremități, în vîrfurile frunzelor. În schimb, dozîndu-se cantitatea totală de alcaloizi din planta întreagă, se vor găsi cantități egale, atît la plantele întregi cît și la cele fără fructe (decapitate). Acest fapt vine în sprijinul observației că alcaloizii sînt sintetizați în rădăcină de unde circulă, migrînd către celelalte organe ale macului (fig. 164).

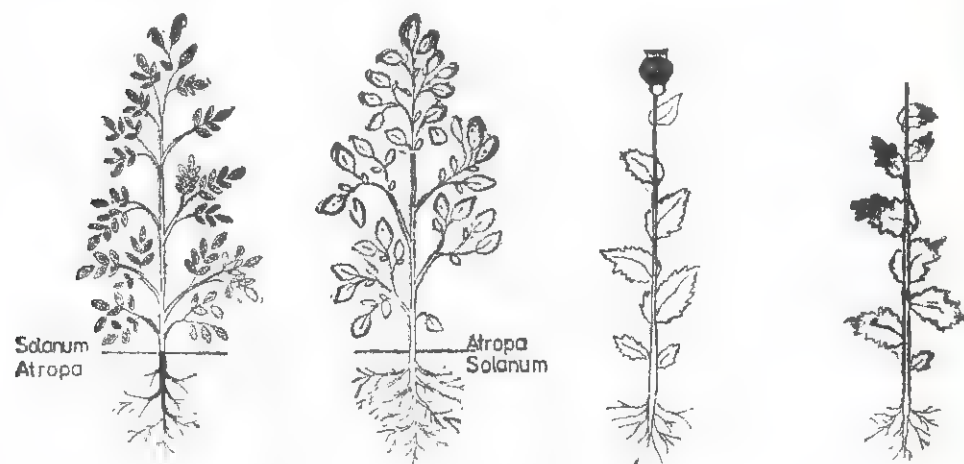


Fig. 163 — Formarea alcaloizilor în altoii de *Solanum lycopersicum* și *Atropa belladonna* Fig. 164 — Formarea alcaloizilor în rădăcinile de mac

Un mecanism asemănător a fost demonstrat pentru plantulele de *Berberis vulgaris*, cu alte cuvinte formarea alcaloizilor în rădăcină și deplasarea lor către celelalte organe.

Rolul aminoacizilor în biosinteza alcaloizilor. Experiențele amintite mai sus, au adus aspecte noi în această complexă problemă a biosintezei alcaloizilor, dar mai rămîneau, totuși, o serie de detalii de elucidat.

Treptat, în materialul acumulat de-a lungul timpului, începea să se contureze tot mai pregnant, rolul deosebit de important pe care aminoacizii îl comportă în biosinteza alcaloizilor. Aceștia ar constitui materialul de bază pentru formarea lor. Așa cum se va vedea, în același scop pot să servească și produșii de degradare ai aminoacizilor, cum sînt aminele biogene care provin din simpla lor decarboxilare, ca și aldehydele rezultate în urma decarboxilării dezaminative a aminoacizilor.

Au fost identificați o serie de aminoacizi, nu prea mulți, care iau parte direct la biosinteza alcaloizilor. (Fig. 165).

Considerînd că mecanismul formării alcaloizilor din aminoacizi ar decurge în sensul unei reacții Mannich, se ajunsese, la un moment dat, la concluzia că la o astfel de reacție ar participa o amină (provenită din

decarboxilarea unui aminoacid), o aldehydă (posibil din decarboxilarea dezaminativă a aminoacizilor) și un compus capabil să se ionizeze, eliminînd un proton și jucînd rolul de catalizator acid.

În sensul celor exprimate mai sus s-ar putea explica formarea tropinei, nucleul de bază al alcaloizilor tropanici, pornind de la acid aceton-dicarboxilic, metilamină și succindialdehydă, așa cum se poate constata din figura 166.

Schema de mai sus nu a fost verificată întru totul, in vivo, însă la elaborarea sa, în 1917, de către R. Robinson, a însemnat foarte mult. Pe de o parte, reacția decurge în soluție apoasă și în condițiuni foarte blînde, deci apropiate de cele fiziologice. Pe de altă parte, Robinson a imaginat astfel de scheme la care să participe, pe cît posibil, substanțe care se găsesc în organismele vegetale, care au fost verificate în laborator, iar unele dintre ele constatate parțial și în organismul viu. Astfel de scheme au căpătat denumirea de „sinteze pseudofiziologice”.

De-a lungul anilor, au fost elaborate mai multe astfel de sinteze pseudofiziologice, pornind de la lucrările lui Robinson, care reușise să pună

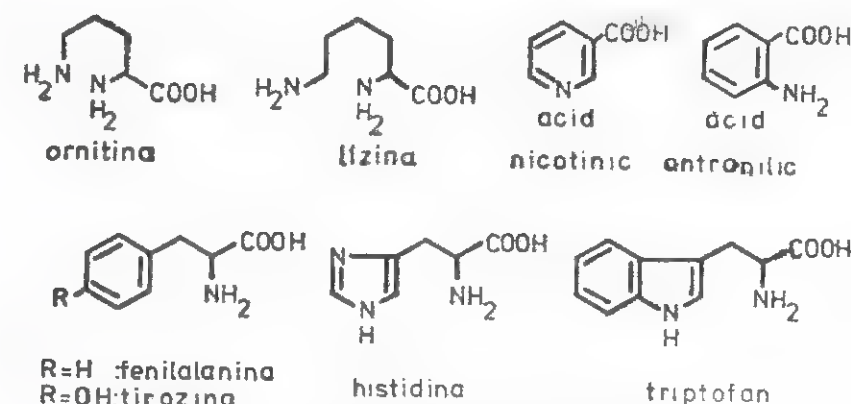


Fig. 165 — Precursori biogenetici ai alcaloizilor

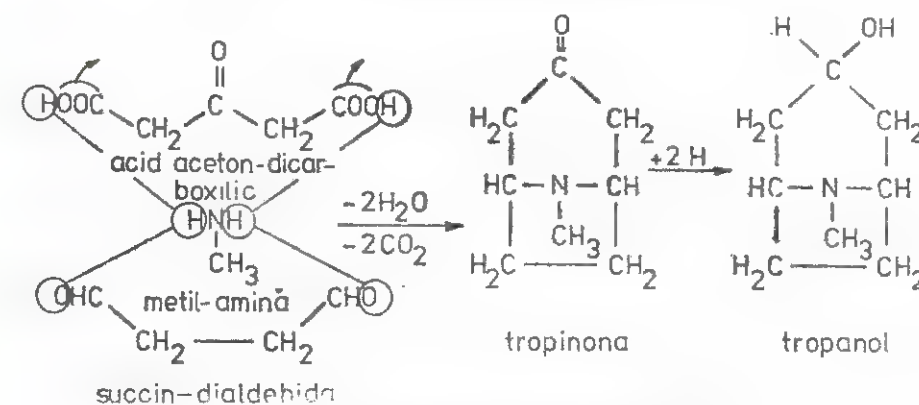


Fig. 166 — Posibilitate de biosinteză a tropinolului

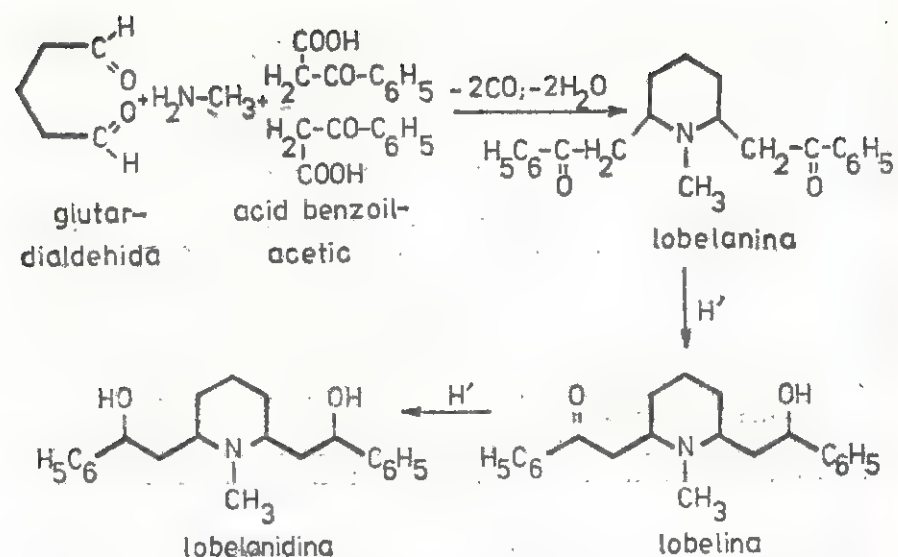


Fig. 167 — Model de sinteză pseudofiziologică pentru lobelină și izomerii săi

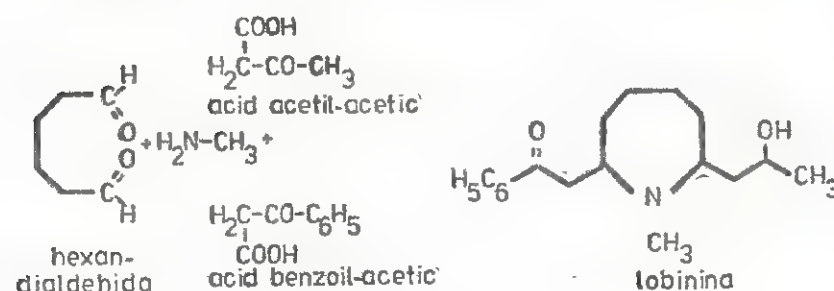


Fig. 168 — Sinteza pseudofiziologică a lobininei

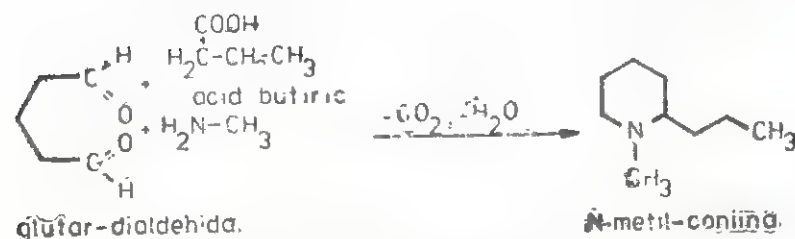


Fig. 169 — Sinteza N-metilconiinei

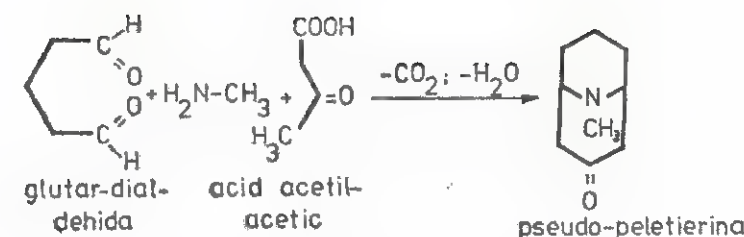


Fig. 170 — Sinteza pseudopeletierinei

în evidență, în țesuturile speciilor *Hyoscyamus muticus* și *H. reticulatus* prezența tetrametilputresceinei ca derivat al ornitinei, alături de tropinonă (R. Robinson, 1924). În perioada respectivă, ce un mare ajutor a fost și lucrarea lui Mannich „Die Synthese der Alkaloide in und ausserhalb der Pflanze“ (C. Mannich, 1928).

În urma lucrărilor întreprinse s-a reușit sintetizarea pseudofiziologică aproape a tuturor alcaloizilor din *Lobelia*, ca în cazul lobelinei și lobelanidinei.

În ce privește sinteza pseudofiziologică a lobininei, alcaloid cu structură heptaciclică, a fost nevoie de patru compuși diferiți pentru configurarea nucleului (Fig. 168).

În schimb, pentru sinteza N-metilconiinei, este nevoie numai de o singură moleculă de catalizator acid, sub formă de acid butiric, ca în fig. 169.

Dintre alcaloizii din *Punica granatum* s-a realizat, pe această cale, sinteza pseudo-peletierinei de către C. Schöpf și G. Lehmann (1935) (Fig. 170).

Dacă modalitățile de realizare a sintezelor pseudofiziologice nu se suprapun condițiilor și mecanismelor din celula vie, totuși, acestea au slujit mult cercetărilor de mai târziu. Marele lor merit a fost că a atras atenția asupra legăturii dintre alcaloizi și metabolismul azotului și, îndeosebi, că pentru închiderea nucleului heterociclic este nevoie de unul sau mai mulți atomi de azot aminic.

Conversiunea azotului mineral în azot aminic. După cum se știe, azotul este obținut de către plante prin fixarea sa din aer, prin intermediul bacteriilor nitrificante, sau din nitrații minerali care sînt transformați în amoniac, printr-un mecanism redat în fig. 171 (K. Yanafuji, Y. Osajima, H. Omura, 1960).

Azotul preluat din aer sau sol, de către bacteriile nitrificante, este trecut printr-o serie de forme intermediare reduse, pînă la acela de hidrazină, care este apoi scindată în două molecule de amoniac. (Fig. 172).

Pentru lanțul de reacții de reducere a azotului, este necesară o flavo-proteină, metalenzimă cu molibden. Se cunoaște că enzima specifică, nitrogenaza, se combină cu o moleculă de azot, molibdenul fiind metalul activ al acestei enzime.

Așa cum reiese din schemă, molibdenul intervine cu un schimb de valență pentru separarea celor doi atomi de azot. Nitrogenaza nu fixează doar azotul, ci îl pune direct în contact cu protoni, dar și cu alte enzime, astfel încît, în cursul unui schimb de valențe a molibdenului



Cercetări întreprinse cu ajutorul culturilor de celule de tutun, au demonstrat, odată mai mult, modul de reducere al nitratului la amoniac. (Fig. 173)



În orice caz, așa cum s-a mai menționat, nu toți aminoacizii cunoscuți intervin în biosinteza alcaloizilor, ci numai câțiva, cei exemplificați în figura 165.

Folosind substanțe marcate, s-a stabilit că precursorul care ia parte la formarea nucleului pirolidinic, din molecula nicotinei spre exemplu, este aminoacidul alifatic ornitina. E. Leete a demonstrat acest lucru,

pentru prima dată în anul 1956, în cadrul unui experiment rămas de referință, prin menținerea timp de 14 zile a unor exemplare tinere de *Nicotiana rustica*, într-o soluție hidroponică de clorhidrat de ornitină-2-¹⁴C. După trecerea timpului prescris, a fost izolată nicotina din plantulele care au absorbit substanța radioactivă, și s-a constatat că alcaloidul prezintă întreaga radioactivitate corespunzătoare ornitinei din soluția hidroponică.

În continuare, nicotina a fost degradată prin oxidare, până la acid nicotinic și dioxid de carbon, fixat sub formă de carbonat de bariu. Determinându-se radioactivitatea, și a produșilor de degradare, s-a constatat că 50% din aceasta s-a repartizat în acidul nicotinic, iar cealaltă jumătate în carbonatul de bariu. Aceasta înseamnă că radioactivitatea ornitinei marcate s-a repartizat deopotrivă la carbonul 2 din nucleul pirolidinic, care a condus prin degradarea oxidativă, la formarea funcției carboxil a acidului nicotinic, și la carbonul 5 care, alături de cei din 3 și 4, formează prin oxidare dioxidul de carbon fixat sub formă de carbonat de bariu.

Această degradare decurge conform fig. 174.

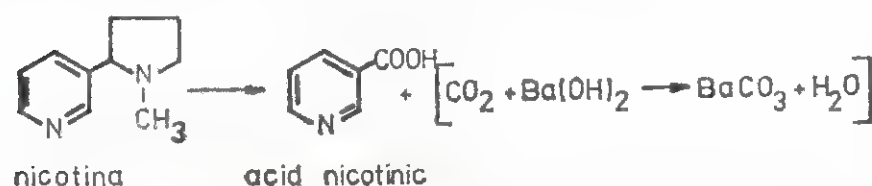


Fig. 174 — Degradarea oxidativă a nicotinei

După ce au fost identificate, cu ajutorul metodelor cromatografice, unele substanțe intermediare, Leete a stabilit calea completă de biosinteză a nicotinei, pornind de la ornitina radioactivă.

Conform celor indicate în figura 174, nucleul pirolidinic al nicotinei ia naștere din ornitină care, într-o primă fază, suferă o oxidare dezaminativă trecând într-un ceto-aminoacid. Printr-o reacție de deshidratare, acidul α -ceto- δ -aminolevulinic suferă o ciclizare, conducând la formarea acidului pirolidein-carboxilic. Cum carbonul 2 al moleculei ornitinei era constituit din izotopul radioactiv ¹⁴C, în acest caz, după modul de închidere al ciclului pirolideinic, iau naștere două structuri posibile și anume: acidul α -pirolideincarboxilic și acidul α' -pirolideincarboxilic, după locul de plasare al dublei legături față de carbonul radioactiv. Cele două structuri păstrează, fiecare, câte 50% din radioactivitatea ornitinei marcate.

Prin decarboxilare, acidul pirolideincarboxilic trece în pirolideină, de asemenea în două structuri identice dar deosebindu-se prin poziția carbonului radioactiv față de dubla legătură. Conform regulii carbonului cel mai nesaturat, pirolideina se condensează cu acid nicotinic rezultând, și de această dată, două structuri ale nicotinei ce diferă numai prin modul de plasare al nucleului piridinic față de atomul de carbon radioactiv, conform schemei. Și aceste două structuri ale nicotinei vor conține câte 50% din radioactivitatea inițială.

Așa se explică de ce, la degradarea oxidativă, jumătate din radioactivitate se va găsi în acidul nicotinic, pe scind cealaltă jumătate în carbonatul de bariu.

Toate reacțiile prezentate în fig. 175 demonstrează că ornitina ia parte integral la biosinteza nicotinei, prin oricare din cele două căi menționate (T. Griffith, G.D. Griffith, 1966; E. Leete, 1965; E. Leete, E. G. Gros, T.J. Gilbertson, 1964; B.L. Lamberts, L.J. Dewey, R.U. Byerrum 1959; E. Leete, 1957; E. Leete, S. Ueda, 1966; P.L. Wu, R.U. Byerrum, 1965).

În mod analog, exemplare de *Nicotiana glauca*, cultivate în soluție hidroponică de lizină-2-¹⁴C, produc anabazina radioactivă, iar orzul ger-

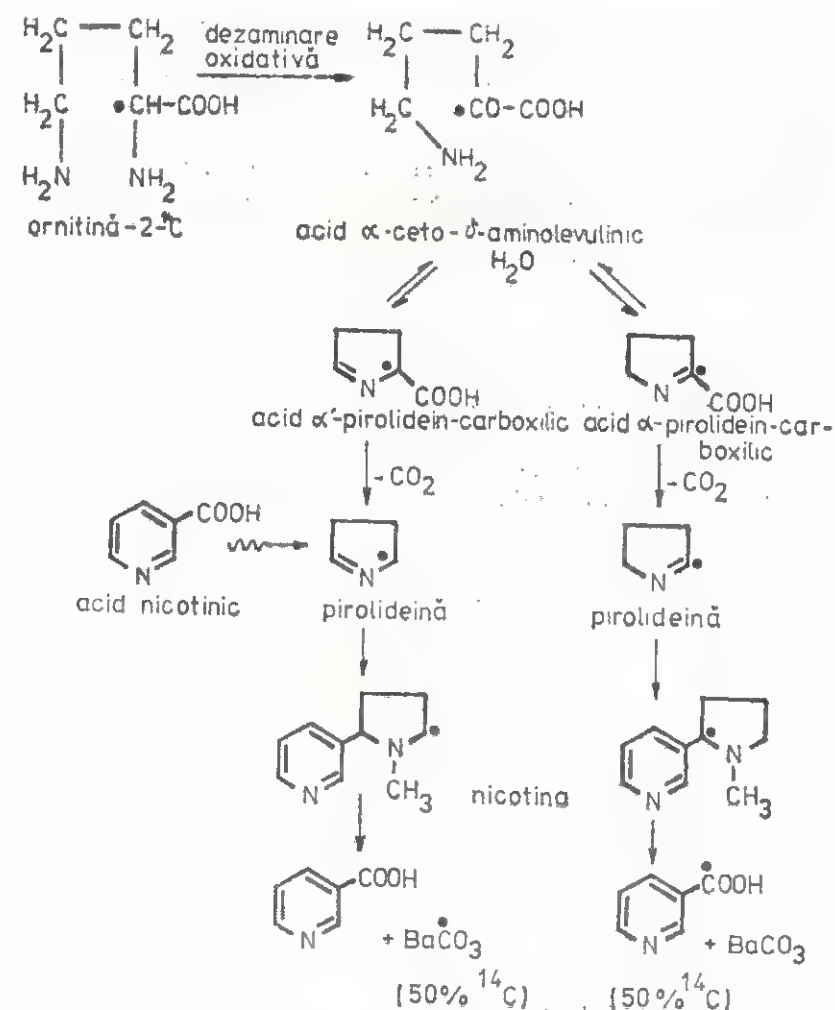


Fig. 175 — Schema preconizată de Leete pentru biosinteza nicotinei

minat în prezența triptofanului marcat, produce gramină radioactivă (E. Leete, 1956; E. Leete, E. G. Gres, T. J. Gilbertson, 1964).

În orice caz, s-a demonstrat în numeroase ocazii, rolul de precursori ai aminoacizilor în biosinteza alcaloizilor. Totuși, drumul urmat nu este identic cu cel al trecerii aminoacizilor dintr-unul în altul, ci este și în acest caz nevoie de prezența unor enzime specifice care să catalizeze diferitele reacții. Bine înțeles, căile de biosinteză ale unor alcaloizi cu structură complicată sînt și mai obscure. Totuși, dacă nu se cunosc toate etapele intermediare ale unor alcaloizi cu structură complicată, cum sînt stricnina, rezerpina, tubocurarina etc., se cunosc însă modalitățile cum celula vegetală parvine să sintetizeze nuclee de bază ca piro-lul, piridina, izochinoleina și altele, care intră în constituția atîtor al-caloizi.

În principiu deci, toți alcaloizii conțin în moleculă un fragment al unui produs azotat, provenit din metabolismul primar (aminoacid, a-mină biogenă), alături de elemente pe care le cunoaștem deja de la me-tabolismul secundar al corpilor lipsiți de azot: unități $[C_1]$, $[C_2]$, $[C_3-C_6]$, $[C_5]$, $[C_{10}]$.

Un exemplu, în acest sens, este redat în fig. 176.

Mecanisme biochimice în biosinteza alcaloizilor. În legătură cu modul de formare a structurii alcaloizilor, prin procesele de biosinteză din plante, s-au pus și se pun numeroase întrebări, și anume:

— care sînt componentele azotate care intră în structura alcaloi-zilor;

— care sînt compușii neazotați ce iau parte la formarea alcaloizi-lor;

— care sînt reacțiile presupuse a avea loc în timpul biosintezei alcaloizilor?

Cunoștințele actuale asupra componentelor azotate care intră în structura alcaloizilor, au condus la concluzia că acestea provin de la patru

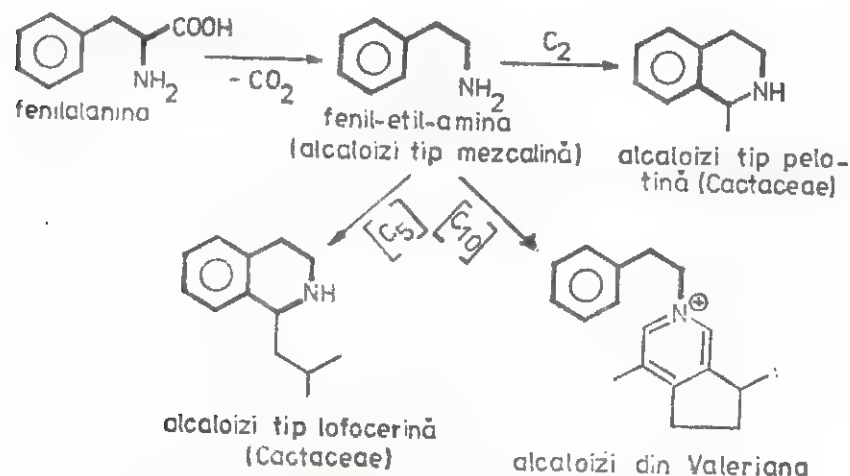


Fig. 176 — Posibilități de biosinteză mixtă a alcaloizilor

aminoacizi ciclici, prolina, histidina, fenilalanina și triptofanul, sau de la unul din aminoacizii alifatici, glicocolul, ornitina sau lizina.

Cercetări recente au demonstrat că lizina suferă, în multe cazuri, în plantă, mai întii un proces de degradare la acetat care, abia apoi, este metabolizat și transformat în alcaloid dar, pentru ușurința sistematizării, autorii tratatelor de farmacognozie consideră lizina ca precursorul unei întregi serii de alcaloizi (E. Leete, 1967). De asemenea, în cazul alcaloizilor cu nucleu purinic și piridinic, se constată asemănări și relații evidente cu compușii azotați ai metabolismului primar, ce nu

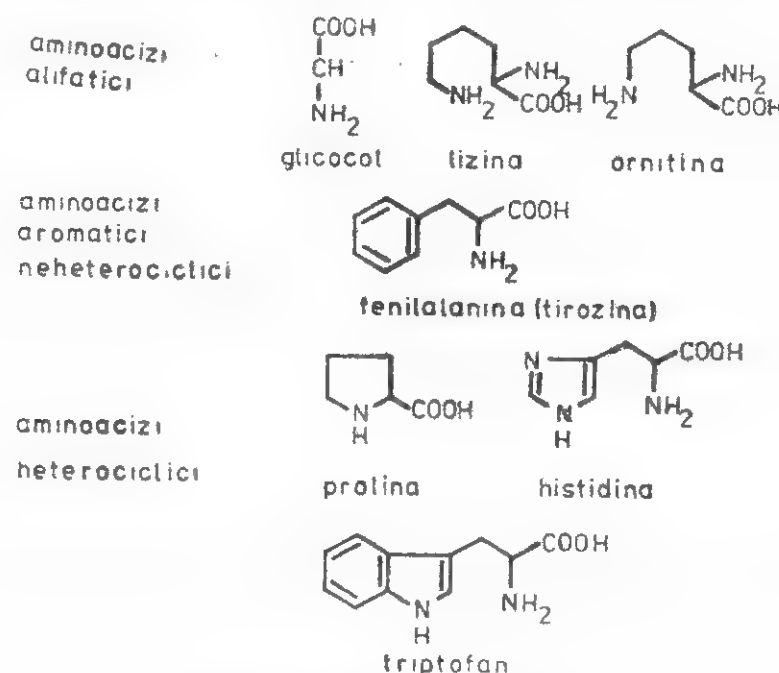


Fig. 177 — Clasificarea aminoacizilor

aparțin clasei alcaloizilor, și anume oipurin- și, respectiv, piridin-nucleotide-lor. Deoarece, însă, aceste substanțe rezultă, în cadrul metabolismului, în urma unor reacții de condensare și ciclizare în care componenta prin-cipală este glicocolul, vom proceda la studiul derivaților purinici la capi-tolul alcaloizi.

Compușii neazotați care iau parte la formarea alcaloizilor sînt, după cum deja s-a mai arătat:

- grupări $[C_1]$: metil provenit din metionină sau formiat
- grupări $[C_2]$: unități acetat sau malonat
- grupări $[C_5]$: izopentenilpirofosfat, dimetilalilpirofosfat sau dimerii lor: unități $[C_{10}]$
- grupări $[C_5-C_1]$: acid benzoic sau derivați
- grupări $[C_6-C_3]$: unități: fenilpropan (acid cinamic și derivați)

Există, se pare, o corelație (cel puțin aparentă și nu în totalitate) între fragmentele azotate și cele neazotate, care se condensează între ele, o predilecție a unui aminoacid față de un anumit gen de componentă neazotată. Astfel, lizina și ornitina par a avea o predilecție pentru acetati, în timp ce fenilalanina se condensează, de preferință, cu resturi fenilpropanice, iar triptofanul cu monoterpene.

După cum s-a putut vedea în capitolele precedente, sînt destul de rare cazurile, în cursul metabolismului secundar cînd apar corpi $[C_6-C_2]$, proveniți din scurtarea catenei fenilpropanului. La alcalizi însă, prezența unei structuri $[C_6-C_2]$ este destul de frecventă. În acest caz se pare că o astfel de structură se formează din fenilalanină, sau derivați cinamici proveniți din aceasta, și este reprezentată prin fenilacetaldehidă, conform fig. 178. (E. Steinegger, R. Hänsel, 1968).

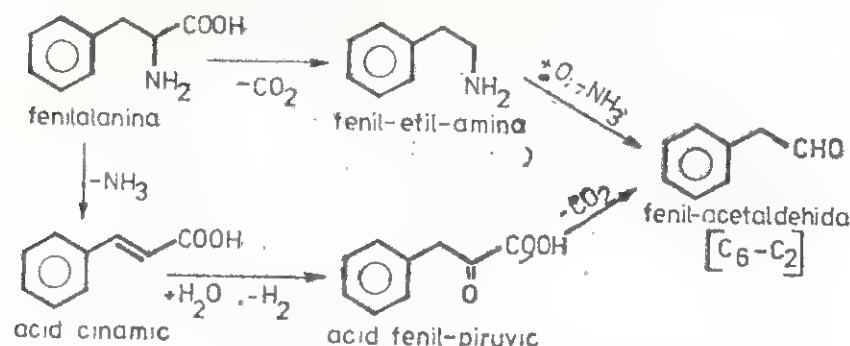


Fig. 178 — Formarea unităților (C_6-C_2)

Compuși monoterpenei $[C_{10}]$ apar în trei variante, în cazul cînd participă la configurarea unui alcaloid. Dintre cele trei variante sub care compuși monoterpenei C_{10} participă la formarea alcaloizilor, varianta C este cel mai frecvent întâlnită (alcaloizi din *Strychnos*, *Cinchona*, *Corynanthe*).

Afinitatea triptofanului pentru unitățile $[C_{10}]$ este demonstrată în fig. 179. Așa cum se va vedea mai departe, fragmentul biogenetic neazotat, monoterpene, poate avea structuri diferite după gradul de metabolizare în momentul condensării cu precursorul azotat.

În privința reacțiilor presupuse a avea loc în cursul biosintezei alcaloizilor, încă din 1966 K. Mothes a recunoscut, ca cele mai importante, următoarele:

1. Formarea unei baze Schiff,
2. Condensare de tip Mannich,
3. Formarea unei ciclopeptide,
4. Formarea unor amide,
5. Reacțiile de transaminare.

Schematic, aceste reacții pot fi redată astfel:

1. După cum se știe, pentru formarea bazelor Schiff, este nevoie de funcția carbonilică (aldehidă) și o amină primară (Fig. 180).

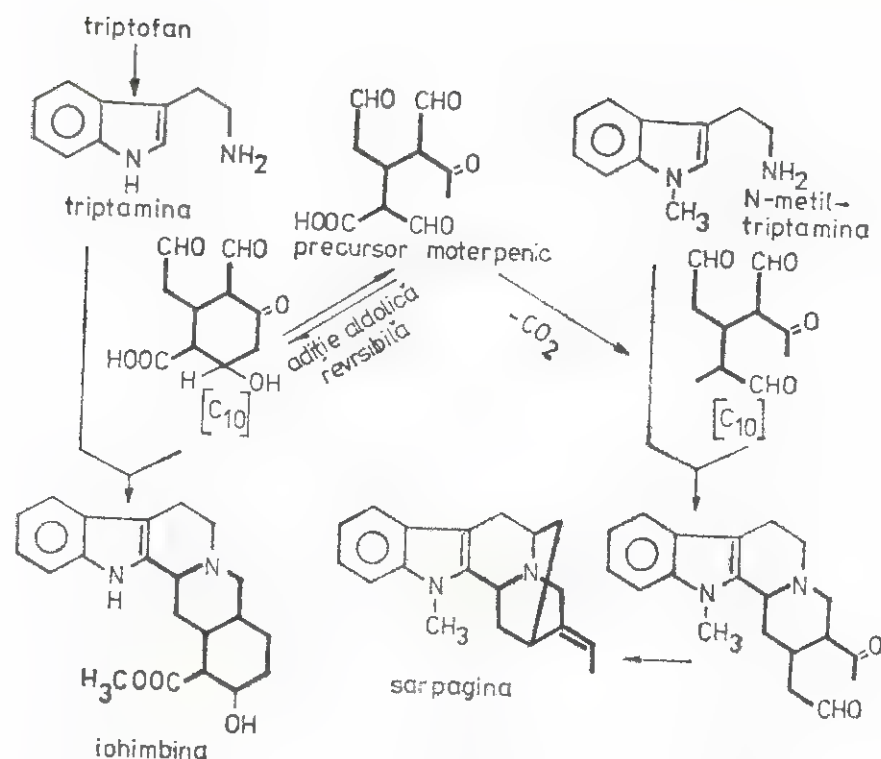


Fig. 179 — Reacții de condensare a triptofanului cu unități biogenetice (C_{10})

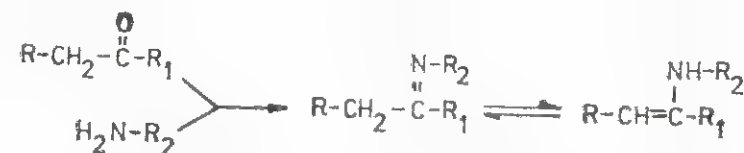


Fig. 180 — Formarea bazei Schiff

În acest fel iau naștere intermediarii pirolideincarboxilici, în biosinteza nicotinei, pentru formarea ciclului N-metilpirolidinic (E. Leete, E. Gros, T.J. Gilbertson, 1964) (Fig. 181):

În acest caz baza Schiff se formează printr-o reacție internă între gruparea aldehidică și cea aminică a N-metilglutaraldehidei, cu eliminarea unei molecule de apă și închiderea ciclului pirolidinic (alcaloid heterociclic).

2. Condensarea de tip Mannich are loc, așa cum s-a arătat pentru sinteza tropinonei. Schematic, o astfel de reacție, care creează fragmente condensabile, în continuare, pentru mulți alcaloizi, este redată în fig. 182, în care sînt necesare prezența aldehidei, a aminei corespunzătoare și a unui donor de protoni (Fig. 182).

De bună seamă că reacția Mannich poate constitui una din modalitățile cele mai importante de condensare pentru biosinteza alcaloizilor

dar, planta, spre deosebire de posibilitățile unui laborator oricât de modern, poate folosi în astfel de reacții și grupări CH mai slab active, cum ar fi grupările CH aromatice sau indolice, dar avînd, în schimb, la dispoziție, acțiunea catalitică energetică a unor enzime adecvate.

O astfel de posibilitate este oferită de biosinteza flavopereirinei, din triptamină și un fragment aldehydic cu 7 atomi de carbon (R. Robinson, 1955). (Fig. 183).

3. Formarea unei ciclopeptide reprezintă o altă modalitate, întîlnită în natură, pentru închiderea unor heterocicluri alcaloidice. Un exemplu foarte ilustrativ, în acest sens, este cel referitor la formarea catenei polipeptidice din structura alcaloizilor ergotinici. În acest caz, hidroxi-alanina, fenilalanina și prolina, închid cele trei cicluri cunoscute ale catenei polipeptidice a alcaloizilor insolubili în apă, din cornul de seară. (Fig. 184).

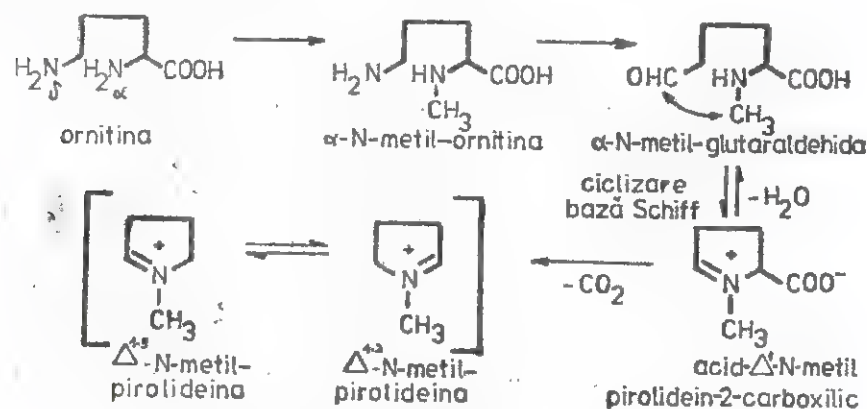


Fig. 181 — Formarea ciclului metilpirolidinic al nicotinei prin intermediul bazei Schiff

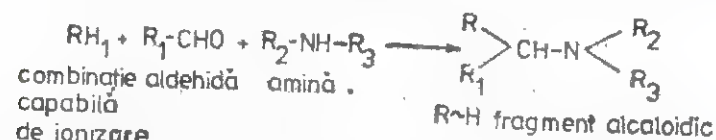


Fig. 182 — Schematizarea reacției Mannich pentru biosinteza alcaloizilor

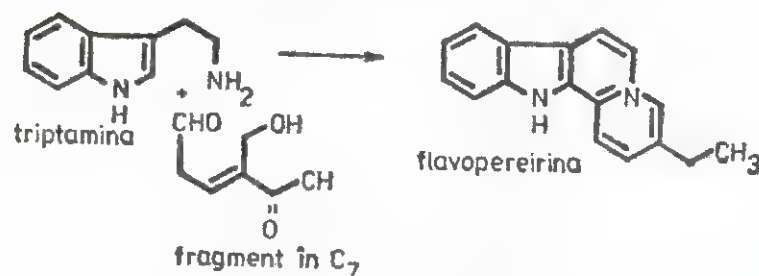


Fig. 183 — Formarea flavopereirinei

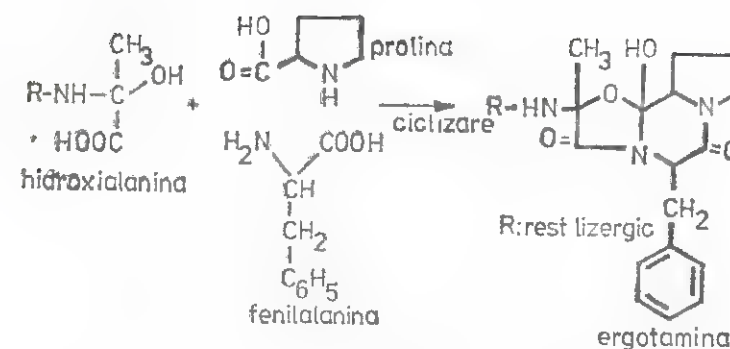


Fig. 184 — Formarea restului ciclopeptidic din structura ergotaminei

În realitate, așa cum au arătat Floss și colaboratorii, procesul de închidere al celor trei cicluri este mult mai complicat și va fi redat la monografia *Secale cornutum*.

4. Formarea unor amide are loc prin eliminarea unei molecule de apă și includerea azotului amidic, sub acțiunea catalitică a unei amidaze.

În aceeași manieră se presupune a se forma și capsaicina și dihidrocapsaicina, în plantele de *Capsicum frutescens*, în urma experiențelor lui E. Leete și M.C.I. Loudon (1968). În acest caz, fracțiunea acidă provine din leucină, prin dezaminare la acid 3-izopropil-acrilic, și condensare cu două unități acetat, sau de la valină, dezaminare la acid izobutiric și apoi conden-

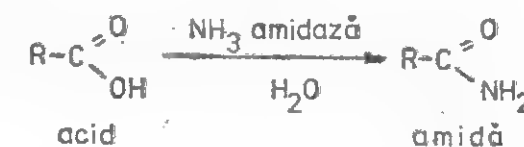


Fig. 185 — Reacția de amidare

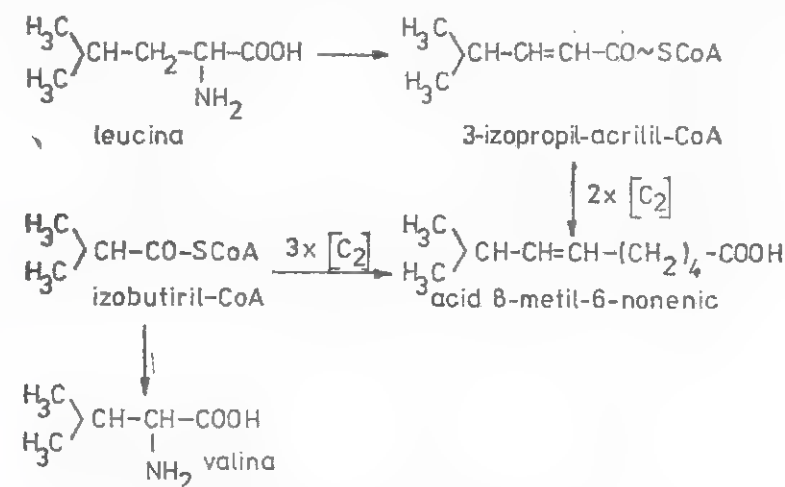


Fig. 186 — Biosinteza acidului 8-metil-6-nonenecarboxilic din leucină sau valină

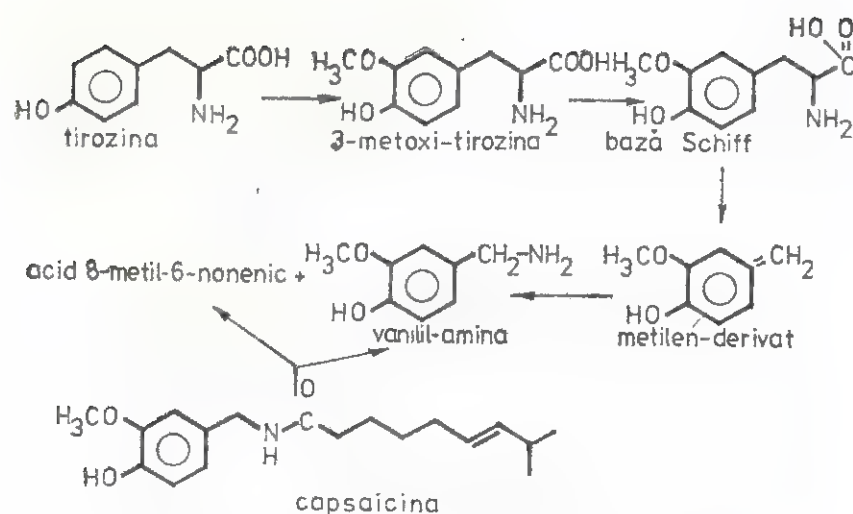


Fig. 187 — Biosinteza capsaicinei

sare cu trei unități acetat. Condensarea cu unitățile acetat are loc sub forma 3-izopropilacrililcoenzimei A sau a izobutiril-coenzimei A. Rezultă în urma acestor condensări, acidul 8-metil 6-nonenic (Fig. 186).

În ce privește restul aminic, sub forma vanilil-aminei, acesta are drept precursor tirozina și, după concepția lui E. Wenkert (1962) se formează după un mecanism asemănător celui pentru biosinteza graminei. Mecanismul posibil al acestei reacții este redat în fig. 187.

Modul de formare al vanililaminei a fost preconizat de Wenkert ca urmare a administrării de DL-tirozin-3-¹⁴C plantulelor de *C. frutescens*, și izolarea capsaicinei radioactive. Prin degradarea acesteia se obține vanililamină, de asemenea, radioactivă. Mai trebuie menționat că fracțiunea acidă participă la reacția de amidare sub forma 8-metil-6-nonenil-coenzimei A.

5. În sfârșit, un alt mijloc de introducere a azotului alcaloidic în molecula acestora, îl reprezintă reacțiile de transaminare. Dacă, inițial, s-a considerat că pentru organismele animale donorul de grupări amino îl reprezintă acidul glutamic, respectiv glutamina, iar pentru plante acidul aspartic și asparagina, în urma experiențelor cu molecule marcate, a

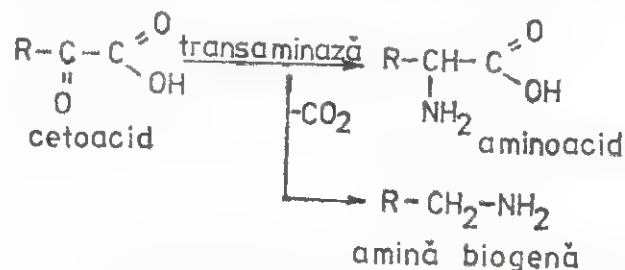


Fig. 188 — Schema generală a reacției de transaminare

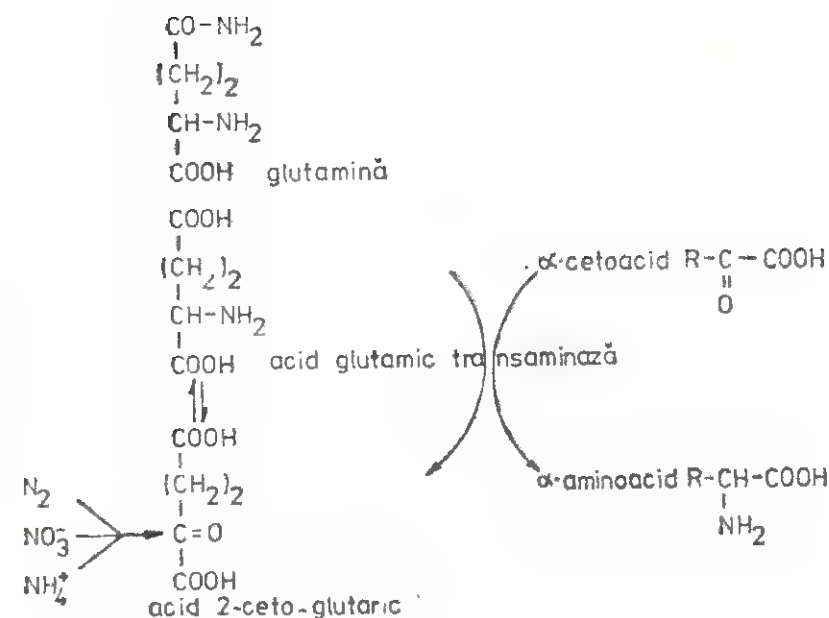


Fig. 189 — Transmiterea grupării amino de către acidul glutamic

rezultat că și în plantele verzi și cele mai multe microorganisme, glutamina reprezintă primul produs organic al asimilării azotului. Reacția decurge în sensul schimbului de grupări aminice între glutamină sau glutamat și un cetoacid propriu plantei considerate conform unei scheme generale, în urma reacției de transaminare, însoțită sau nu de decarboxilare, rezultă fie aminoacizi, fie amine biogene (Fig. 189).

De aceeași manieră decurge reacția pentru glutamină sau pentru perechea acid aspartic-asparagină.

Nu se poate spune cu precizie, încă, dacă pentru fiecare plantă există enzimele transaminaze specifice și care ar fi numărul acestora. În ce privește localizarea lor, se pare că sînt depozitate în mitocondrii (D.G. Wilson, K.W. King, 1954; D.H. Bone, L. Fowden, 1960).

Reacția care reglează biosinteza aminoacizilor la nivel molecular, are loc printr-un proces de feedback negativ sau pozitiv. Sediul metabolizării aminoacizilor, la plantele verzi, a fost demonstrat a fi cloroplastele, în aceste organite activînd nitrit-reductaza și glutamat-sintetaza (27).

2.15.2. Biosinteza alcaloizilor neheterociclici

Unele substanțe cu azot, amine și amide substituie, sînt incluse, prin proprietățile lor, în clasa alcaloizilor. De cele mai multe ori, acestea se formează din fenilalanină sau produșii săi de hidroxilare, deși nu în toate plantele a fost posibil să se pună în evidență conversia fenil-

alaninei la tirozină (A.R. Battersby și col., 1964). La orzul în germinație a fost pusă în evidență prezența hordeninei și a N-metil-tiraminei, presupunându-se că aceștia sînt metaboliți ai tirozinei (E. Leete, L. Marion, 1953).

Folosind tiramină marcată α - ^{14}C s-a identificat hordenina radioactivă în orz germinat, pe cînd din plantele netratate nu a fost posibilă izolarea acestui alcaloid sau se găsește într-o concentrație foarte scăzută. În procesul de formare al hordeninei gruparea N-metil este furnizată de S-metilul metioninei (J. Matchett și colab., 1953) sau de formiat (S. Korkwood, L. Marion, 1951). A fost izolată și o enzimă care catalizează transformarea tiraminei în N-metiltiramină, de către S-adenozilmetionină (J. D. Mann, S. H. Mudd, 1963).

De altfel, gruparea S-metil a metioninei servește ca donor de metil pentru mulți alcaloizi, ca ajmalina, berberina, cafeina, cefelina, colchicina, demecolcina, hidrastina, hiosciamina, codeina, morfina, ricinina, alcaloizii ergotinici etc. Radicalul metilen, din puntea metilendioxi, din structura unui al număr de alcaloizi (berberina, chelidonina, narcotina etc.) are aceeași origine, în timp ce în molecula licorinei provine din ciclizarea oxidativă a unui O-metoxifenol. Mescalina provine direct din tirozină (E. Leete, 1959, 1966).

În *Ephedra distachya*, efedrina are drept precursor fenilalanina, pe cînd în *Catha edulis* ea contribuie la sinteza d-nor- ψ -efedrinei. ω -Amino-acetofenona radioactivă este convertită în efedrină dacă se hrănesc plantele de *Ephedra* cu această substanță și, în felul acesta, devine un metabolit intermediar între fenilalanină și efedrină, așa cum este demonstrat în fig. 190.

În mod asemănător, se pot forma alcaloizi derivați de substituție la grupa aminică a tiraminei, așa cum au fost izolați din diverse plante. Astfel de alcaloizi, neheterociclici, provin, după toate cele constatate în urma experimentărilor întreprinse, și din produșii de decarboxilare ai triptofanului. Unii din derivații triptaminei pot fi hidroxilați în poziția 5, ca în serotonina de exemplu, dar astfel de derivați pot proveni direct și din 5-hidroxi-triptofan.

Psilocibina, care este un derivat de 4-hidroxi-triptamină, a fost demonstrat că provine din triptofan, în metabolismul ciupercii *Psilocibe semperviva* (Brack A., A. Hofmann, F. Kalberer, H. Kobel, J. Ruschmann, 1961). Triptofanul este și precursorul graminei, un alt alcaloid neheterociclic din frunzele orzului încolțit. Gruparea metilen din catena laterală a triptofanului face parte integrantă din mecanismul de biosinteză al graminei și se formează conform ipotezei lui Wenkert.

În acest mecanism, așa cum se poate constata din figura 191 triptofanul formează o bază Schiff cu fosfatul de piridoxal, care suferă o reacție Michael inversă și conduce la 3-metilenindolenină. Aminarea acestui ultim compus dă 3-aminometilindol care, prin metilare, produce, în sfîrșit, gramina.

Mudd (1961) a identificat 3-amino-metil-indolul și 3-metil-amino-metil-indolul în lăstarii tineri de orz. Metilarea acestor compuși la gramină, este catalizată de o enzimă care face să treacă gruparea metil, de

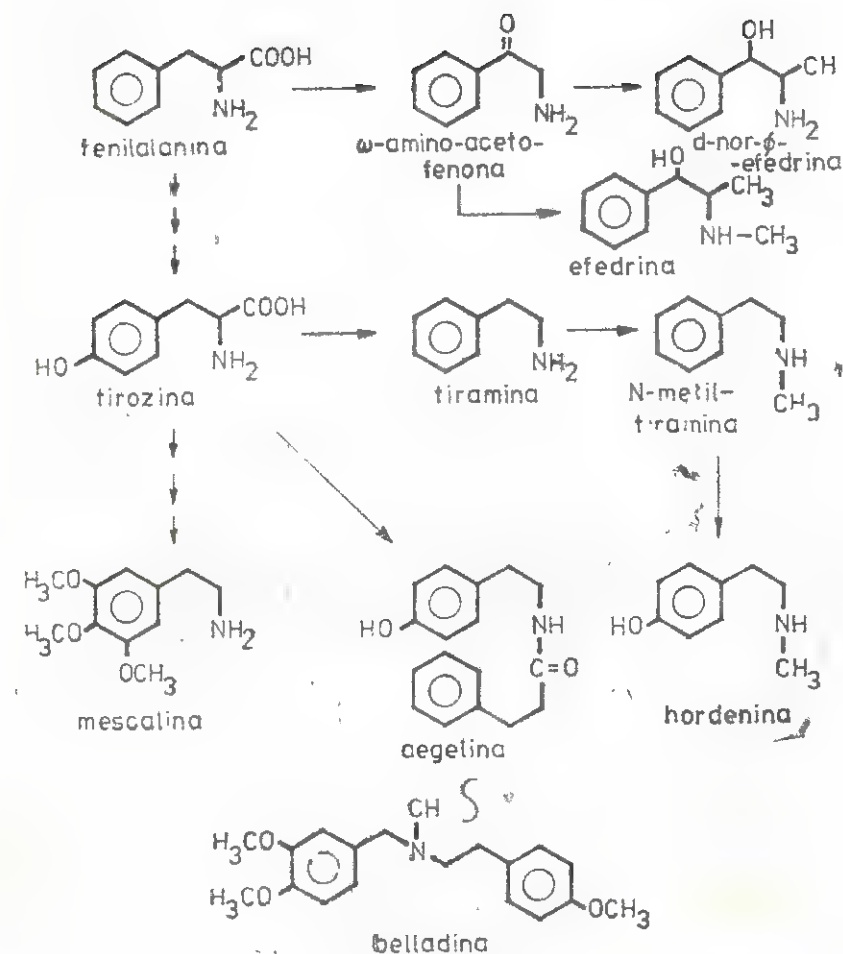


Fig. 190 — Derivați aminici proveniți din fenilalanină (după Leete)

la S-adenozil-metionină, pe substrat. Cei doi compuși metilați sînt precursorii imediați ai graminei, și acest lucru a fost dovedit cu ajutorul substanțelor marcate (B. G. Grower, E. Leete, 1963).

2.15.3. Clasificarea alcaloizilor după poziția lor biogenetică

Ca urmare a prospectării lucrărilor de biosinteză apărute după război și, îndeosebi, în urma publicării cercetărilor lui Leete, R. Robinson a împărțit alcaloizii după aminoacidul precursor biogenetic. Din acest punct de vedere, el a constituit cinci familii de alcaloizi după cum urmează:

- familia alcaloizilor derivați de la glicocol (serină),
- familia alcaloizilor derivați de la fenilalanină,
- familia alcaloizilor derivați de la triptofan,

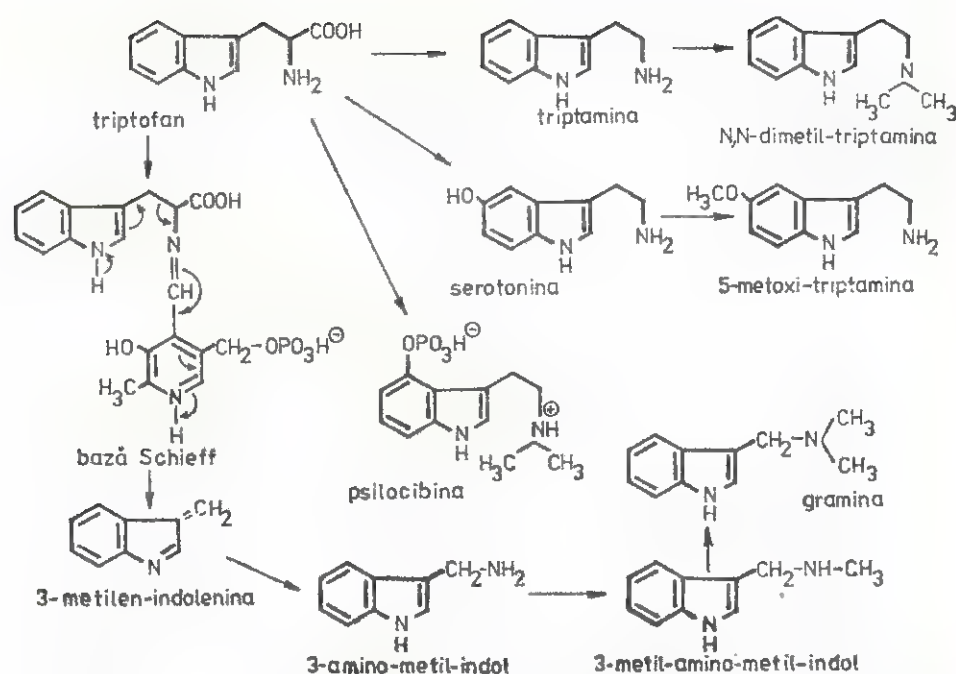


Fig. 191 — Derivați indolici cu azot în catena laterală proveniți din triptofan

d. familia alcaloizilor derivați de la ornitină-lizină,

e. familia alcaloizilor derivați de la histidină.

Ordinea aminoacizilor a fost stabilită de noi, după criterii biogenetice. Detalii în legătură cu biosinteza diferitelor structuri alcaloidice sau a alcaloizilor mai importanți, din punct de vedere terapeutic, vor fi redate la prezentarea produselor din fiecare din familiile de alcaloizi, prezentate mai sus.

3. ELEMENTE DE CHEMOTAXONOMIE

Taxonomia vegetală reprezintă un sistem de clasificare a speciilor vegetale, de la inferioare la superioare, folosind drept criteriu aspectul vizibil, caracterele morfologice și cele anatomice.

Încercări de clasificare a plantelor au fost făcute încă din cele mai vechi timpuri iar medicina tradițională cunoaște și încercări de acest gen, pentru a permite tămăduitorilor de a pune oarecare ordine în drogurile pe care le minuesc. Astfel, profesorul Conklin și studenții săi, care se specializau în ligvistică și antropologie (1962), s-au preocupat de acest aspect la un trib primitiv din insulele Filipine. În limba „hanunó“, proprie acestui trib, există cuvinte care diferențiază noțiunea generală de „plantă“, ca specie, de cea de „iarbă“, care subînțelege partea aeriană, medicinală, a unei plante. Sub acest aspect, există denumiri diferite pentru *Capsicum frutescens*, care este o specie endemică, sălbatecă, față de *Capsicum annum*, care este o plantă cultivată, importată.

În antichitate, Dioscorides, Theophrastus, Plinius, s-au străduit să prezinte după o clasificare cât mai riguroasă plantele cunoscute la vremea respectivă și, îndeosebi, cele medicinale. Aceștia erau însă erudiți, care au abordat problema de pe poziții docte, la nivelul de cunoștințe al epocii în care au trăit.

Prima clasificare, cu adevărat științifică, îi aparține lui Charles Linné, care a aplicat în elaborarea acestui sistem toate cunoștințele pe care știința botanicii le acumulase până în secolul XVIII.

Înainte de o serie de pionieri strânseseră numeroase date dar pe care numai geniul lui Linné a știut să le valorifice. După el, numeroși alți botaniști au perfecționat continuu clasificarea sa, care a continuat să rămână totuși baza sistematicii vegetale.

Din punctul nostru de vedere, sînt revelatoare cuvintele unuia din urmașii lui Linné, A. P. De Candolle. Referindu-se la legătura dintre forma și proprietățile plantelor el scria: „... în dizertația sa asupra proprietăților plantelor, unde el (Linné) a stabilit că plantele din același gen au aceeași proprietăți, că cele din același ordin natural posedă proprietăți vecine și că cele din aceeași clasă au unele apropieri în ceea ce privește virtuțile lor ...“, iar referindu-se, în speță, la familia *Gentianaceae*: „Sînt puține familii unde formele și proprietățile se evidențiază mai pregnant ca la *Gentianaceae*; toate aceste plante au gust amar, care se simte atît în partea aeriană dar mai ales în rădăcină; drept consecință ele sînt utilizate ca tonice, stomahice și febrifuge“.

Inițial, în clasificarea speciilor vegetale s-a ținut seama, după caracterele morfologice și anatomice, și de alte caractere ca colorația florilor, prezența sau absența clorofilei, prezența în secțiune a diferite cristale sau alte incluziuni celulare.

Cu timpul, pe măsură ce începe să fie tot mai bine cunoscută compoziția chimică a plantelor, apar date noi. La început, astfel de date apăreau haotic, funcție de inspirația analistului, de modul cum alegea o anumită specie de plantă pentru cercetările sale, ca și de rezultatele analizei, ele însele dependente de posibilitățile materiale ale cercetătorului. Pe măsură, însă, ce datele se acumulau au fost cuprinse tot mai multe specii în grupe ce conțineau uleiuri volatile, taninuri, alcaloizi, esențe de muștar, saponine, flavone, glicozide cianogenetice, antrachinone, mucilagii sau grăsimi. Astfel, s-a constatat că în scoarța multor conifere abundă taninurile și rășinile, că în simburii genului *Prunus* se găsesc, de regulă, glicozide care eliberează acid cianhidric, de unde gustul tipic de migdale amare; speciile familiei *Labiatae* conțin uleiuri volatile, iar în familia *Sapotaceae* există numeroase specii cu saponine.

Deoarece în taxonomia clasică rămâneau, totuși, un număr destul de mare de specii care nu puteau fi încă clasificate, sau care nu se încadrau perfect, din punct de vedere morfologic, în despărțământul în care fuseseră afectate, a început să se apeleze, din ce în ce mai mult, la proprietăți sau „caractere” chimice. S-a ajuns, cu timpul, la conceptul de „taxonomie chimică”, mai târziu înlocuindu-se termenul, azi general utilizat, de „chemotaxonomie”. Într-o astfel de problemă P. Tétényi (1975) a atras atenția asupra necesității de a privi în mod „istoric” dezvoltarea filogenetică a unei specii, în legătură cu chimismul său și nevoia tot mai stringentă a unor lucrări de fitochimie comparată.

Metodologia și aplicațiile chemotaxonomiciei. La început erau preocupări de caracterele chimice ale plantelor numai farmaciștii și chimiștii care aveau preocupări în domeniul medicamentelor extrase din plante. Când astfel de caractere chimice ale speciilor vegetale au început să devină interesante, prin acumularea și dirijarea lor către anumite secțiuni ale sistemului vegetal, au devenit interesați și botaniștii. A luat ființă o adevărată *biochimie vegetală*.

În scopul descoperirii a cât mai multe caractere chimice (biochimice) reprezentative, au fost elaborate metodologii de lucru adecvate. Din acest punct de vedere, de un neprețuit ajutor s-a dovedit a fi cromatografia. La început a fost utilizată cromatografia pe hîrtie, imaginată de doi biochimici, Martin și Synge. Cromatografia pe hîrtie a adus servicii neprețuite chemotaxonomiciei, deoarece permitea analiza relativ rapidă, dar cu mare putere de rezoluție, înlocuind analizele foarte laborioase și mai puțin precise ale chimiei clasice.

Mai târziu, farmaciștii au pus bazele cromatografiei pe strat subțire de gel de siliciu, profesorul Stahl de la universitatea din Saarbrücken fiind cel ce a fundamentat și standardizat această metodă.

Tot farmaciștii au pus bazele cromatografiei în fază gazoasă care, de la simpla coloană din tub de oțel, avînd o lungime de 1–2 m, a evoluat pînă la coloana capilară de lungime pînă la 200 m și gazcromatografia în picături, cu capacități foarte mari de rezoluție. Dacă analiza chimică clasică a pus în evidență, în uleiul de mentă, prezența a 10–15 compo-

nente, gazcromatografia a relevat existența a cel puțin 30–35 compuși diferiți. Pe măsura perfecționării și inovării metodelor gazcromatografice, s-a ajuns ca în uleiul de mentă să fie descoperite peste 100 componente.

În prezent se întreprind analize chimice, folosind metodele cromatografice, pe scară foarte largă. Fie în scopuri chemotaxonomiche, fie în scopul utilizării în terapeutică de noi specii vegetale. Pentru aceasta sînt recoltate probe de plante dintr-o anumită zonă geografică, sau un anumit teritoriu cu caractere specifice. Se iau în studiu specii dintr-o anumită secțiune sistematică, sau aparținînd numai unui singur taxon. Se studiază plantele folosite în medicină tradițională dintr-o anumită zonă a globului.

Pentru delimitarea strictă a unităților sistematice în botanică, nu se mai poate recurge, în taxonomia modernă, la caracteristici numai morfologice, cu valoare de diagnostic mai mult sau mai puțin importantă, ci este necesar să se facă o sinteză a tuturor proprietăților caracteristice ale indivizilor din cadrul unei unități sistematice. Apelînd la caracterele chimice, înseamnă cunoașterea de către sistematician a biogenezei atât a compuşilor primari, cît și a metaboliților secundari. Se ridică astfel întrebarea îndreptățită: cît de mare este valoarea de diagnostic a componentelor unui organ vegetal, pentru studiul înruderii unităților sistematice vegetale? Dacă în compoziția unui organ vegetal, analizat, au fost identificate cinci sau zece componente chimice diferite, care dintre acestea este cea caracteristică? Iar dacă, în compoziția generală a unei specii, există o diferență între componentele rădăcinii, față de cele din frunze, flori sau fructe, la care sau la cîte dintre acestea trebuie să ne fixăm drept caractere biochimice specifice? (M. von Schantz, 1968).

Studiile de chemotaxonomie contribuie la mai buna sistematizare taxonomică a plantelor, dar și la cunoașterea unor prețioase proprietăți în vederea valorificării lor (V. Herout, 1971). Astfel, dacă o anumită specie conține un principiu activ, prețios terapeutic, ne putem aștepta ca o sau alte specii înrudite filogenetic să fie dotate, în compoziția lor, cu aceeași substanță. Uneori acest lucru este confirmat de analizele întreprinse, dar sînt și cazuri cînd este infirmat. Dacă specia *Valeriana officinalis* conține, în rădăcina sa, principii dotate cu proprietăți sedative, atunci ar trebui ca și specia vecină, *V. wallichii*, să conțină aceleași substanțe. Experiența chimică, ca și medicina tradițională, empirică, au confirmat această supoziție.

Dacă *Rauwolfia serpentina*, originară din Asia de Sud-Est, conține prețiosul alcaloid hipotensiv rezerpină, ar trebui ca și alte specii, din alte părți ale globului, să fie, în mod asemănător, purtătoare de rezerpină. Cercetările chemotaxonomiche au confirmat acest lucru pentru *R. vomitoria* din Africa ecuatorială și *R. canescens*, din zona similară a Americii Centrale. Din acest punct de vedere, chemotaxonomia s-a dovedit o bună ipoteză de lucru.

Pe de altă parte, pornind de la această latură practică a chemotaxonomiciei, numărul mare de date obținute în urma cercetărilor întreprinse au fundamnetat, mai bine, taxonomia vegetală. În exemplul următor se înfățișează distribuția alcaloizilor izochinoleinici în diferite unități sistematice (K. Mothes, 1966).

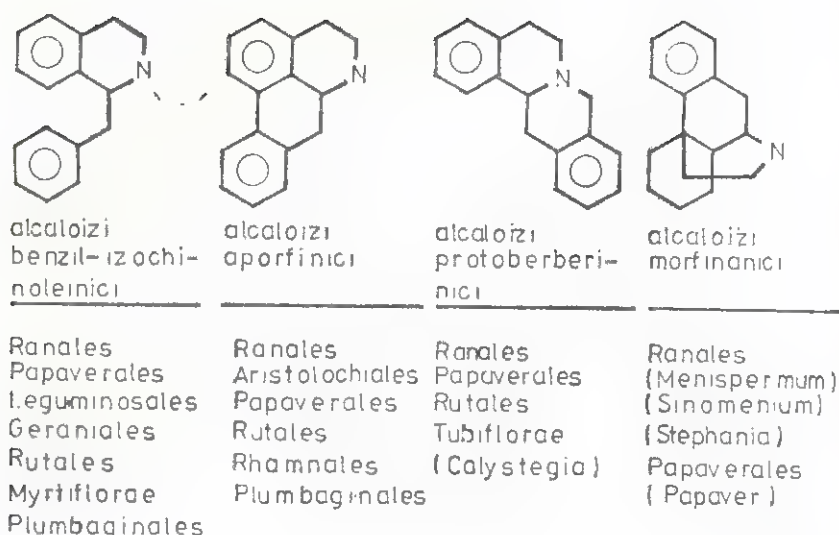


Fig. 192 — Distribuția alcaloizilor izochinoleinici în unități sistematice vegetale

O serie de concluzii, rezultate din acumularea a numeroase date în legătură cu compoziția chimică a plantelor, și-au găsit un deosebit răsunet, atât pe plan teoretic cât și practic. Astfel, analizând compoziția lignanică a diverselor specii vegetale, îndeosebi repartitia tipurilor de monomeri lignanici în structura ligninelor, din alcătuirea peretelui celular, au avut de beneficiat atât taxonomia vegetală cât și industria farmaceutică.

Se știe că trei sînt tipurile de monomeri care, prin condensare, furnizează diferitele tipuri de lignină care impregnează peretele celulelor vegetale. Acești monomeri sînt acizii p-hidroxi-cinamic, ferulic și sinapic (S. A. Brown, 1965).

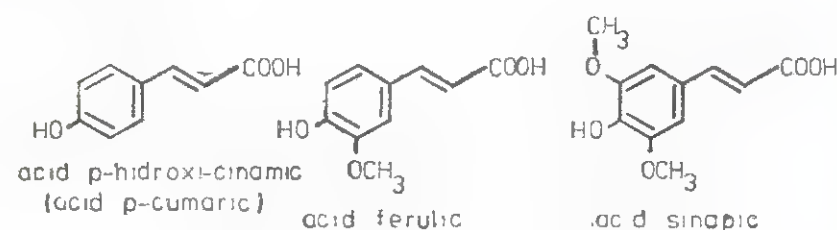


Fig. 193 — Acizi aromatici de tip C_6-C_3

Urmînd distribuția tipurilor de lignină, rezultate din condensarea acestor unități bicgenetice, s-a desprins dependența dintre complicarea structurii celor trei acizi și poziția plantelor pe scara suistematică. Acest lucru reiese din tabelul 12.

Repartiția ligninelor în speciile vegetale

Specia	acid p-cumaric	acid ferulic	acid sinapic
<i>Marchantia species</i>	—	—	—
<i>Funaria hygrometrica</i>	—	—	—
<i>Psilotum triquetrum</i>	+	+	—
<i>Lycopodium complanatum</i>	+	+	—
<i>Selaginella species</i>	+	+	+
<i>Isoetes muricata</i>	+	+	+
<i>Equisetum hyemale</i>	+	+	—
<i>Cibotium species</i>	+	+	—
<i>Stangeria paradoxa</i>	+	+	+
<i>Picea glauca</i>	+	+	—
<i>Larix species</i>	+	+	—
<i>Araucaria species</i>	+	+	—
<i>Agathis vitiensis</i>	+	+	—
<i>Podocarpus spinulosus</i>	+	+	+
<i>Podocarpus elatus</i>	+	+	+
<i>Typha latifolia</i>	+	+	+
<i>Pantlederia cordata</i>	+	+	+
<i>Bambusa tulda</i>	+	+	+
<i>Scirpus atrovirens</i>	+	+	+
<i>Carex vesicaria</i>	+	+	+
<i>Salix species</i>	—	+	+
<i>Magnolia species</i>	—	+	+
<i>Cercidiphyllum japonicum</i>	—	+	+
<i>Trachodendron dralioides</i>	—	+	+
<i>Tetralcentron sinense</i>	+	+	+
<i>Zygogynum baillonii</i>	—	+	+

(după Towers și Gibbs, 1953)

Se poate constata, analizînd tabelul, că structura mai simplă a ligninelor (6 derivate de la acid p-cumaric) este caracteristică unor plante inferioare, pe cînd, pe măsură ce ele evoluează pe scara filogenetică, ligninele respective se complică structural, prin condensarea derivaților de acid sinapic și dispar cele provenite din acid cumaric.

În altă ordine de idei, speciile ce conțin, cu predominanță lignine derivate de la acid ferulic, sînt, după izolarea celulozei în fabricile de hîrtie, la fabricarea vanilinei.

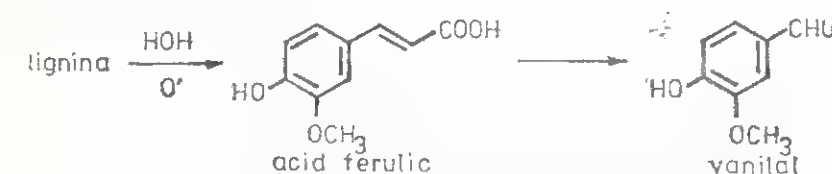


Fig. 194 — Obținerea vanilinei prin oxidarea ligninei

Cercurile concentrice din diagramă indică numărul treptelor biosintetice prin care compușii finali trebuie să treacă și deci, implicit, numărul minim al sistemelor enzimactice necesare realizării lor.



Pentru cercetări ca cea prezentată mai sus și care comportă analiza unui mare număr de probe (prof. Kupchan din SUA a analizat în perioada 1965—1975 circa 75.000 specii), sînt necesare metode simple dar precise și rapide pentru identificarea diferitelor categorii de principii active. Pentru realizarea acestui scop, cea mai potrivită s-a dovedit metoda cromatografică, cu diversele sale variante. Sînt însă cazuri cînd din unele specii, vecine sistematic, sînt izolate mai multe substanțe, dar și acestea înrudite structural. Se pune atunci întrebarea, care este substanța de

bază și care sînt izomeri sau metaboliți ai acesteia, fără semnificație deosebită în considerarea filogenetică?

Într-un astfel de caz se impune izolarea, purificarea și caracterizarea precisă a substanțelor incriminate. În această situație se apelează la cele mai moderne și fine metode de investigație

În sfîrșit, o ultimă chestiune, dar nu cea mai puțin importantă, se referă la procurarea și identificarea corectă a speciilor vegetale luate în studiu.

La prima vedere acest aspect pare minor, dar în realitate a arătat adesea contrariul. Se pot ivi diferite situații, care necesită o analiză și rezolvare riguroasă pentru a putea conta pe rezultatele obținute. Astfel de situații sînt:

- planta studiată se află în zone geografice greu accesibile, ca atare, se lucrează pe eșantioane de ierbar sau întimplător recoltate cu ocazia unor expediții;

- există diferențe morfologice minime între mai multe specii și care trebuie precizate cu cea mai mare rigurozitate;

- nu se poate face totdeauna o corelație riguroasă între denumirea științifică și cea vernaculară, atunci cînd se apelează și la elemente de folclor;

- în zone geografice sau terenuri diferite din aceeași zonă, aceeași specie prezintă compoziții chimice diferite;

- stabilirea precisă a perioadei de vegetație cînd se face recoltarea probelor, deoarece compoziția chimică poate varia în timpul ontogenezei;

- precizarea acelei perioade de vegetație în care compoziția chimică sau componentele chimice, dintr-o anumită specie, sînt cele mai semnificative.

3.1. Rase chimice

Această noțiune, astăzi încetățenită, de „rasă chimică“, se referă la problema mai mare a variabilității plantelor. Variabilitatea apare datorită diferențierii de *biotipuri* în cadrul unei populații locale, ca variabilitate intraspecifică cu determinare genetică și cînd se numește *polimorfism*.

Politipismul se referă la apariția unor rase geografice sau ecologice.

La plantele de cultură apar *forme* cu caracteristici fiziologice diferite. În cadrul forme se disting *linii* de care aparțin toți descendenții, rezultați generativ, ai unei plante; cînd toți indivizii aparțin aceluiași *genotip*, ei constituie o *linie pură*, altfel formează o *populație*.

Prin multiplicarea vegetativă pornind de la un singur individ se obține o *clonă*. *Biotipul* reprezintă individul din cadrul unei *sippe*. *Rasa* definește proveniența geografică a unei plante.

Pentru speciile de cultură, nomenclatura adoptată în 1961, prevede treptele gen-specie-sort care, împreună, formează unitatea *cultivar*.

Prefixul „chemo“ se folosește în botanică în legătură cu caracterele fiziologice, fiind cunoscute expresii ca *chemotaxie*, *chemotropism*, *chemosinteză* sau altele.

În ce privește termenul de *rasă chimică* a fost introdus în legătură cu caracterele infraspecifice ale unor taxoni chimici. Au mai fost propuse

noțiuni ca *chemovarietas* sau *chemocultivar*. Dacă de caracteristicile ecologice ale plantei se leagă un anumit chimism, rasa chimică se încadrează într-un *chemodem*. Se acceptă *topo-*, *eco-*, *cito-*, sau *chemodeme*.

Selectarea unor variante chimice din populații sălbatice conduce la obținerea de *chemovar* sau *chemocultivar*. Pentru precizarea unei anumite unități taxonomice, cu caracter chimic bine definit, se folosește termenul *chemotaxon* sau *chemotaxoid* (P. Tétényi, 1967).

Este evident că prefixul „chemo“, atît de mult folosit în cadrul taxonomiei infraspecifice, poate fi folosit tot atît de bine la nivel supra-specific. Hegnauer (1958) recomandă folosirea noțiunilor *chemotaxonomie* și *chemosistematică* sau „sistematică chimică“, atunci cînd este vorba, mai ales, de cercetări fitochimice de importanță taxonomică. Aceste expresii au fost propuse de autorii de limbă germană, pe cînd cei englezi au introdus denumirile „biochemical systematics“, iar mai apoi „chemical plant taxonomy“ (Swain, 1963).

Unii autori au fost de părere că prefixul „chemo“ să fie folosit în legătură cu compoziția chimică iar „biochimic“ referitor la procesele *in vivo*. Dacă se descrie procesele de reglare internă a mecanismelor care controlează sinteza unui anume component al organismului vizat, vorbim de *chemogeneză*, iar în legătură cu diferențierile celulare, la nivel molecular, ne vom exprima „chemodiferențiere la nivel molecular“.

Toate aceste denumiri au constituit obiectul a numeroase discuții în literatura de specialitate și în cadrul unor congrese și conferințe internaționale (Paris, 1962; Leyden, 1963; Kyoto, 1964; Edinburgh, 1964; Paris, 1965; Stockholm, 1966 etc). Asociația internațională pentru taxonomia plantelor și IUPAC (Uniunea internațională de chimie pură și aplicată) au stabilit înființarea unui comitet comun de chemotaxonomie (Alston, 1965) al cărui principal obiectiv să fie încurajarea și promovarea lucrărilor de *chemotaxonomie practică*.

De atunci, studiile de chemotaxonomie au contribuit la o mai bună sistematizare taxonomică în regnul vegetal (V. Herout, 1971). Pentru a ilustra practic cele prezentate mai sus, să amintim că în Europa Centrală există patru chemodeme ale speciei *Asarum europaeum*. Rasa azaronei cuprinde arealul cel mai larg, cel al izoelemicinei este cel mai restrîns.

La specia *Thymus vulgaris* s-au evidențiat șase chemodeme care sînt derivate după componenta chimică principală:

- rasa cineolului
- rasa timol+carvacrolului
- rasa trans-4-tuianolului
- rasa linalolului
- rasa α -terpineolului
- rasa geraniolului

Prin extinderea investigațiilor, și la alte specii de *Thymus*, au fost identificate mai multe rase chimice, așa cum rezultă din cele de mai jos:

<i>T. hiemalis</i>	2 rase chimice
<i>T. mastichina</i>	2 rase chimice
<i>T. zygis</i>	2 rase chimice
<i>T. nitens</i>	3 rase chimice

În Franța s-a dovedit că la specia *Thymus vulgaris* există o relație directă între chemoderm și mediu. Rasa fenolică (timol + carvacrol) este răspândită în zone uscate și cu temperatură ridicată (Garriguen), în timp ce rasa geraniolului se întâlnește în regiuni umede și reci, la altitudine.

În Sardinia, se întâlnește o rasă diferită de *Achillea ageratum*, decât cea din zonele centrale ale Italiei (Provincia Emilia). Uleiul obținut prin antrenarea cu vapori de apă a materialului vegetal, proaspăt, prezintă următoarele componente:

	Agerol	Ageratriol	cineol	Artemisiacetona	Artemisiialcool	Artemisiaacetat
Emilia	0,09	0,30	0,24	urme	0	urme
Sardinia	0,10	0,19	urme	0,032	0,002	0,035

Condițiile de apariție a politipismului, funcție de diferențierea geografică sau ecologică, poate fi factorul determinant pentru existența unor rase chimice diferite. Astfel, la specia *Duboisia myoporoides* se cunosc patru chemodeme, după localizarea geografică a speciei, după cum urmează (D. Gröger, 1975):

- | | |
|--|--|
| 1. La nord de Gosford,
cu clima caldă | scopolamină
hiosciamină
nor-hiosciamină
tigloidină
valeroidină |
| 2. La sud de Gosford,
climă mai rece | hiosciamină
scopolamină
tigloidină |
| 3. Noua Caledonie | nicotină
nor-nicotină
hiosciamină |
| 4. Platoul Acacia,
Queensland | anabazină
nicotină
izopeletierină
hiosciamină |

(sublinierea se referă la alcloidul dominant)

Pentru explicarea apariției diferențierilor chimice în cadrul acelorași specii, cu alte cuvinte pentru fundamentarea existenței chemodemelor, trebuie să ne adresăm metabolismului plantei, respectiv căilor de biosinteză a unui anumit component, cel considerat diferențial. O astfel de cale biosintetică necesită existența unui sistem enzimatic care este controlat genetic și care poate fi modificat sau se poate pierde, ca rezultat al unei mutații genetice, sub presiunea factorilor de mediu (A. J. Birch, 1963, în T. Swain, op. cit., p. 141).

Din aceste motive, tot mai mult identificării componentului caracterizant chemotaxonomic îi este asociată calea sa de formare în organismul plantei, deci calea de biosinteză. Astfel de lucrări sînt foarte frecvente și cercetările de biochimie vegetală, privind stabilirea căilor de formare ale

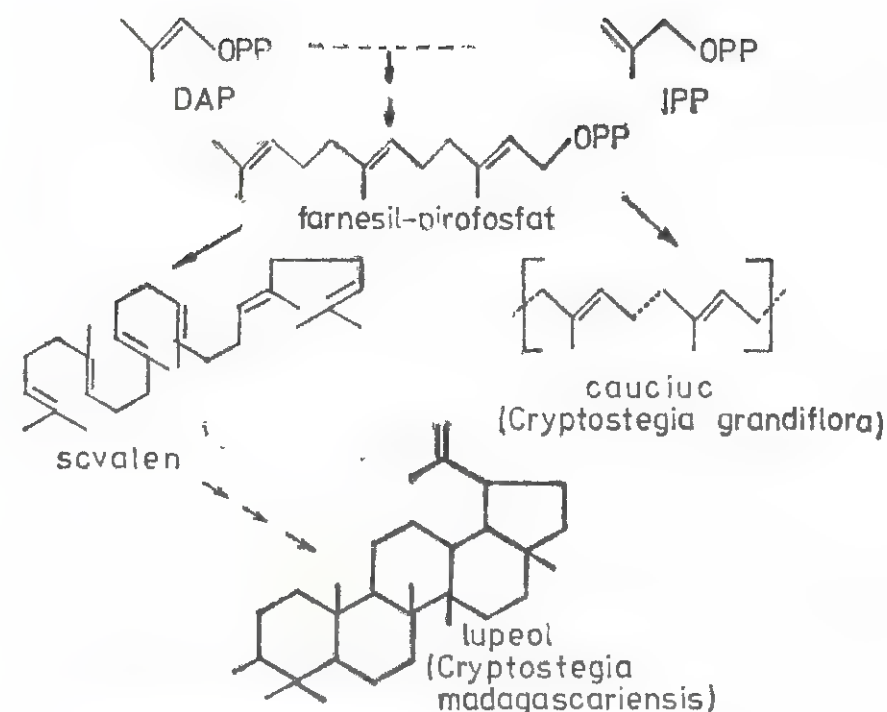


Fig. 197—Disjuncția metabolismului terpenoidic la speciile de *Cryptostegia* (Bonner, 1949)

unui metabolit, cu ajutorul substanțelor marcate cu ^{14}C sau tritiiu, vin să sprijine, în mod foarte eficient, lucrările de chemotaxonomie.

Astfel, speciile *Cryptostegia grandiflora* și *C. madagascariensis*, produc cauciu și, respectiv, lupeol, după cum metabolismul lor terpenoidic este dirijat din punct de vedere genetic, deși morfologic sînt foarte asemănătoare:

În perioada actuală, se poate constata că atenția, în ceea ce privește biogeneza unor metaboliți cu implicații în problemele de chemotaxonomie, se îndreaptă îndeosebi către anumite componente. Această preferință este justificată de răspîndirea largă, ca și de importanța practică a unor astfel de metaboliți (alcaloizi, flavone, terpenoide, acizi grași, substanțe sterolice, fenil-propanoide, poliene etc), dar poate că, uneori, intervine și un anumit grad de subiectivitate, de preferință personală. Poate că ar fi tot atît de eficient să se ia în considerație, pentru clarificarea genetică a unor probleme de chemotaxonomie, și metaboliți primari ca aminoacizi, proteine, acizi nucleici, enzime (R. A. Alston, 1965; R. K. Crowden, J. B. Harborne, V. N. Heywood, 1969).

În orice caz, pentru coordonatele farmacognoziei și mai ales pentru nevoile practice ale producției de droguri vegetale și substanțe naturale, chemotaxonomia este un instrument de lucru din ce în ce mai eficient. Sub acest aspect, este necesar să se cunoască cât se poate de precis factorii intrinseci și extrinseci, în măsură să influențeze producția și conținutul în substanțe chimice al unor plante. Clima, solul, variațiile circadiene (bioritm), factorii genetici, sînt tot atîtea determinanți în stabilirea concentrației pricipiilor active în plantele medicinale, în timpul unui an sau al unui sezon de vegetație (H. Flück, în T. Swain, op. cit., p. 167). Funcție de acești factori, se determină cu exactitate, și eficient, momentul optim de recoltare.

Alte exemple cu privire la acest subiect vor fi prezentate la descrierea produselor vegetale din partea de Farmacognozie specială.

3.2. Transformări metabolice în conținutul plantelor medicinale

Ne vom referi în primul rînd la unele reacții metabolice pe care unele substanțe de origine vegetală le suferă în organismul plantelor, procese care din punct de vedere terapeutic au o deosebită importanță. Astfel, numeroase substanțe cu caracter fenolic constituie conținutul unor grupe de principii active, cu largi aplicații medicinale. Dar, ca orice substanță fenolică, și acestea vor fi toxice, atît pentru plantă cît și pentru organismul animal.

În general, substanțele fenolice sînt supuse, în celula vegetală, unui proces de glicozidare. Acesată legare, printr-o legătură de eter, cu o moleculă glucidică, a unei substanțe fenolice, se încadrează în procesul mare de detoxifiere a oricărei substanțe agresive, de către toate organismele vii. Față de reacțiile de detoxifiere din ficatul animalelor, glicozidarea corespunde glucuronidării (conjugarea cu acidul glucuronic).

Mulți compuși fenolici sînt fitotoxici. Ei au de regulă caracter lipofil, dar posedă și grupări hidrofiele (oxidrilul fenolic) și prezintă deci, la nivelul moleculei, suprafețe active. Fiecare dintr-un astfel de compus poate interfera cu unele funcții proprii vacuomului, prin interacțiune cu membrana tonoplastului. Astfel, unii fenoli interferează cu procesul de fosforilare oxidativă și cu unele faze ale mitozei.

Aceste efecte toxice ale unor compuși fenolici pot fi însă reduse prin glicozidarea uneia sau a mai multor grupări hidroxilice.

Mecanismul de detoxifiere nu este absolut esențial pentru plantă, în sensul că fenolii și alte substanțe dăunătoare care pătrund în țesuturi pot provoca dezordini celulare, dar poate să contracareze astfel de efecte. Acești compuși pot să-și aibă originea în trei surse diferite:

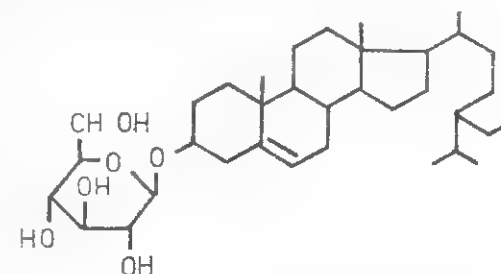
- metabolismul normal al plantei;
- un număr redus de compuși fenolici absorbiți din sol;
- compuși aplicați extern sub formă de substanțe fungicide, pesticide și reglatori de creștere.

După unele teorii mai vechi, heterozidele au în organismul plantei un rol de rezervă. Această afirmație nu se poate generaliza, deși există unele heterozide care pot fi socotite, pe drept cuvînt, ca materiale de rezervă.

Pentru unele dintre ele, glicozidarea reprezintă o reacție a organismului în scopul solubilizării unor substanțe necesare bunei sale funcționări, substanțe care altfel sînt insolubile (exemplu fitosterolii), în vederea unei difuziuni mai ușoare prin membranele celulare.

Alteori, glicozidarea este utilizată de plantă pentru a stabili unii corpi foarte labili, așa cum este cazul cianhidrinelor aldehidelor și cetonelor, substanțe foarte ușor scindabile cu eliminare de acid cianhidric.

Reacția de detoxifiere a fost bine demonstrată de Goris cu ajutorul vanilalului, atît in vivo cît și in vitro, pe culturi de țesuturi vegetale. Adminis-trînd, într-un studiu sistematic, vanilal unei culturi de țesut vegetal me-ristematic, el a arătat că acțiunea toxică a vanilalului este contracarată de celula vegetală, prin glicozidarea sa, așa cum se poate vedea din fig. 199. (12).



15. β -sitosterolglucosida

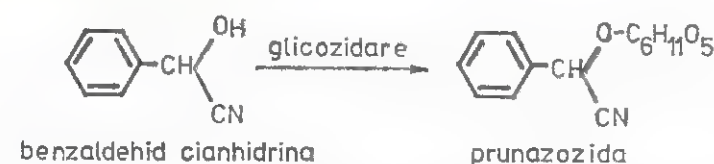


Fig. 198 — Stabilizarea cianhidrinelor prin glicozidare

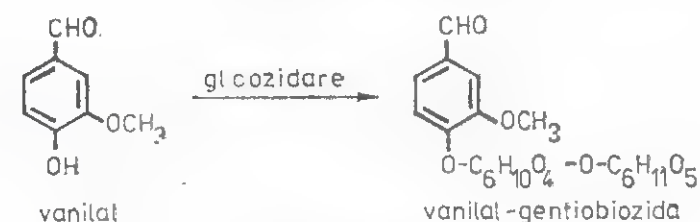


Fig. 199 — Glicozidarea vanilalului

Toate aspectele arătate mai sus se plasează în cadrul metabolismului general al plantelor. În principiu, reacțiile metabolice se desfășoară la toate organismele vii, în același fel, fapt care reiese limpede dacă se compară următoarele aspecte (după Dayhoff, 1972):

1. Toate celulele vii utilizează la transfer precum și pentru stocarea de energie, fosfații, mai ales sub formă de ATP;

2. Toate celulele sintetizează și depozitează substanțe de un anumit tip (lipide, glucide, protide) utilizând căi metabolice asemănătoare, pentru catabolizarea lor folosind, de asemenea, procese apropiate;

3. Reacțiile metabolice sînt catalizate de enzime; enzimele cu funcții asemănătoare posedă o structură proteică, tridimensională, asemănătoare, precum și secvențe ale aminoacizilor, apropiate;

4. Codul genetic este identic pentru toate organismele, de la bacteriofagi la om;

5. Există un număr limitat de substanțe cu greutate moleculară mică, ubichitare, de care depind procesele metabolice vitale (15).

Dintre acestea trebuie menționați cofactorii unor sisteme enzimatic, cum ar fi tiamina, nicotinamida, flavinele, heminele, piridoxalul, acidul pantotenic, unii cationi metalici.

Totalitatea reacțiilor metabolice ce au loc la nivelul diferitelor organe, indispensabile vieții, reprezintă *metabolismul primar sau de bază* și care pentru toate organismele sînt apropiate, uneori chiar identice.

Spre deosebire de acesta, *metabolismul secundar* reprezintă tocmai multitudinea reacțiilor prin care un organism se diferențiază de un altul, al altei specii. Substanțele elaborate în cursul metabolismului secundar, deci *metaboliții secundari*, se caracterizează prin următoarele:

1. nu sînt răspîndiți într-un număr mare de grupe de organisme (taxoni), ei variind deseori, de la specie la specie;

2. nu reprezintă surse energetice și nici nu sînt esențiali pentru existența celulei în care au fost sintetizați. Funcția biologică a unor substanțe rezultate în cursul metabolismului secundar nu se exercită la nivelul celulei sintetizante, ci abia la nivelul unui organ sau chiar a organismului, ca totalitate. Ele nu fac parte din „zestrea minimă” necesară celulei pentru a supraviețui dar, în cursul evoluției, i-au adus organismului unele avantaje în selecția naturală. Astfel, formarea de lignină, sau de acid giberelic, este de o importanță esențială pentru plantele superioare. Alte avantaje în procesul de selecție se exprimă prin funcții ecologice, cum ar fi pigmenții florilor sau parfumul lor, iar contrar acestora, biosinteza unor substanțe toxice sau antibiotice, fitoncide, în scopul apărării față de agresiunea altor organisme;

3. substanțele secundare se formează, în general, în cursul unor anumite stadii de dezvoltare ale organismelor;

4. este caracteristic substanțelor rezultate în metabolismul secundar faptul că, față de cele sintetizate în metabolismul bazal, ele nu sînt supuse unui rapid și continuu turnover; parte din aceste substanțe sînt depozitate în diverse organe, parte fiind scoase complet din circulație (excrete).

Există însă și asemănări între metabolismul primar și secundar:

— substanțele din aceeași grupă structurală se formează din aceiași intermediari;

— reacțiile respective sînt generate de aceleași enzime;

— substanțele metabolismului secundar pot fi privite, deci, și ca structuri derivate ale produșilor primari, multe dintre ele dovedind o asemănare structurală evidentă.

Se știe astăzi, că metabolismul secundar este supus unor reglări genetice și guvernate enzimatic.

La microorganisme, sinteza unor metaboliți secundari (antibiotice, spre exemplu) are loc abia după ce creșterea și multiplicarea a încetat. Unii autori explică acest fenomen, arătînd că aceste organisme, odată cu scăderea capacității nutritive a substratului, oprindu-și multiplicarea, încearcă să se adapteze noilor condiții de mediu, prin deschiderea unor noi căi metabolice.

În cazul formării patulinei din acid 6-metil-salicilic, *Penicillium urticae* formează 6-metilsalicilic-sintetaza deja în cursul trofofazei, dar enzima este activată abia în idiofază (faza latentă).

Și la plantele superioare se observă o astfel de dependență a biosintezei funcție de faza de dezvoltare. Celulele embrionare sau cu un ritm rapid de creștere, nu prezintă tendințe de biosinteză a unor metaboliți secundari. Pe culturi de țesuturi de *Nicotiana* s-a putut evidenția sinteza cinamat-hidroxilazei, la adăugarea în mediul nutritiv de acid cinamic. Pe de altă parte, o mutație în gena răspunzătoare, la *Zea mays*, a biosintezei antocianilor, determină activarea, în embrion, a tuturor enzimelor responsabile de această sinteză.

Pînă de curînd, substanțele generate în procese ale metabolismului secundar erau considerate ca produși ce nu mai găsesc utilizare în organismul respectiv, sînt deci deșeuri. În realitate, puține sînt substanțele de acest tip (fitomelanele lipsite de azot ale *Asteraceae*-lor, melaninele din *Ericaceae* sau *Fabaceae*); majoritatea, chiar dacă un timp sînt scoase din circuitul activ, prin transport și depozitare în alte organe, sînt și ele supuse aceleiași dinamici de formare și degradare ca și substanțele sintetizate în metabolismul primar.

Dacă multitudinea substanțelor din metabolismul primar este dată, în principal, de modificarea secvenței unor componente de bază limitate (20 aminoacizi proteinogeni, care generează 10^{10} — 10^{12} proteine diferite, sau din cele opt nucleotide, dintre care patru pentru ARN și patru pentru ADN, se formează aproximativ 10^{10} acizi nucleici diferiți), la metaboliții secundari variația se bazează pe modificarea ușoară sau mai profundă a grupărilor funcționale.

Un exemplu caracteristic îl reprezintă alcaloizii speciilor de *Plumeria*, constituiți, în principal, din două componente: triptamina și un rest seco-iridoid. Prin variațiile pe care aceste două componente le pot suferi, au rezultat o multitudine de alcaloizi indolici, astăzi fiind cunoscuți peste 1000 de astfel de alcaloizi diferiți care au, cu aproximație, aceeași greutate moleculară.

Alți alcaloizi se formează din aceiași triptamină prin condensare cu alte unități biogenetice, neazotate, și avînd molecula formată din C_2 , C_5 , C_{10} sau o modificare a acesteia din urmă, C_6 , ca în fig. 200.

Fixarea fragmentelor moleculare, neazotate, la triptamină, se poate face în poziții diferite, așa după cum reiese din reacția din figura 201:

O altă diferență existentă între cele două tipuri de compuși naturali o reprezintă frecvența incorporării unor biomolecule de bază în produșii primari și cei secundari. Aminoacizii proteinogeni sînt în număr de 20, dar în constituția alcaloizilor intră doar cîțiva, de preferință ciclici.

Urmărirea, pe o anumită structură naturală, a biocomponentelor din care aceasta a luat naștere în cursul metabolismului secundar este de aceea lesnicioasă, fiindcă numărul precursorilor cu care operează natura

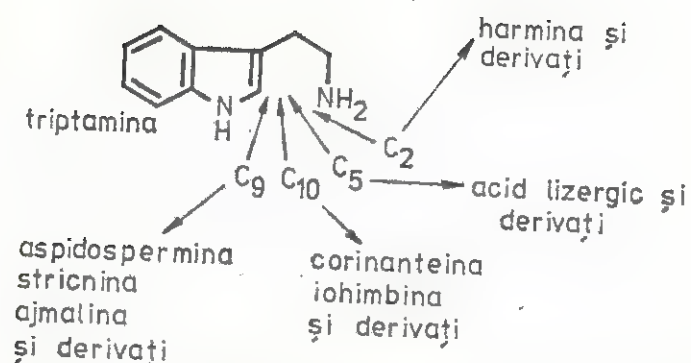
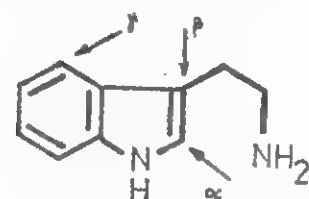


Fig. 200 — Complicarea structurii triptaminei prin condensarea cu diferite unități biogenetice



Tip de structură α = radical la C- α
 Tip de structură β = radical la C- β și C- α
 Tip de structură γ = radical la C- γ

Radicalii { C_2 = acetat
 C_5 = hemiterpenil
 C_{10} = terpenil
 C_9 = terpenil - C_1

Fig. 201 — Biomolecule frecvent întâlnite în componența substanțelor derivate din metabolismul secundar

este foarte limitat. În cele de mai jos, sînt prezentate cele mai frecvente fragmente moleculare întâlnite în biosinteza metaboliților secundari. (figura 202).

Locul de formare și cel de acumulare a unei substanțe din metabolismul secundar, nu sînt identice. Substanțele naturale sintetizate în cursul metabolismului secundar, se formează în protoplastul celulei vegetale de unde sînt depozitate, apoi, într-o serie de compartimente ale aceleiași celule (vacuole, membrana celulară), sau sînt transportate către alte țesuturi și organe.

Transportul poate avea loc la nivelul xilemului, floemului sau al parenchimului. Substanțele lipofile sînt trecute, prin glicozidare, într-o formă de transport hidrosolubilă (vezi β -sitosteriglicozida). Uleiurile vola-

tile se întîlnesc în compartimente celulare foarte diferite: vacuole, ca cele secretoare lizigene sau schizogene, peri glandulari (vezi capitolul uleiuri volatile).

Se știe prea puțin care sînt mecanismele prin care astfel de substanțe părăsesc spațiul lipoidic al celulei, în care au fost sintetizate.

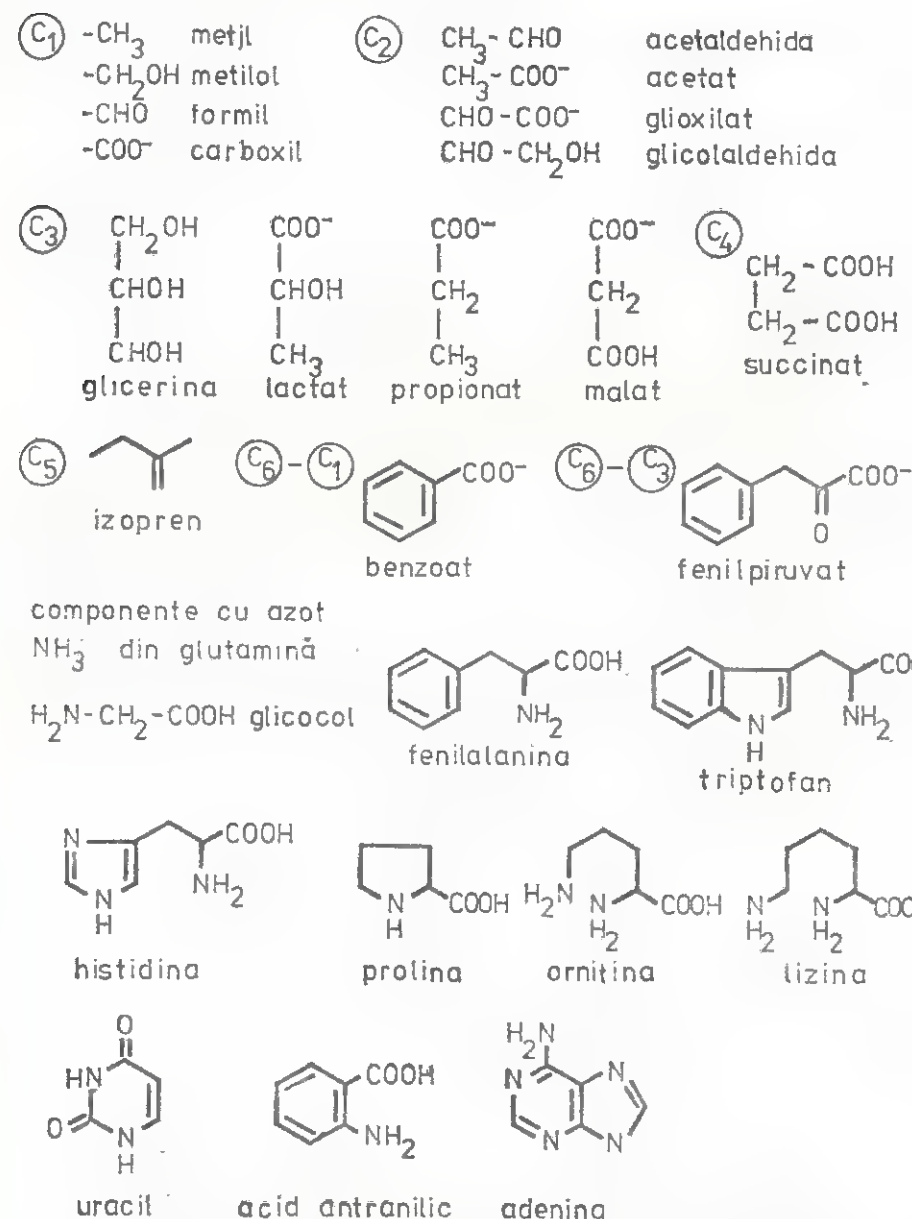


Fig. 202 — Fragmente moleculare întâlnite în biosinteza metaboliților

Pentru alcaloizi, spațiul vacuolar, cu un pH acid, reprezintă zona celulară care îi captează, echilibrul modificându-se în defavoarea bazelor libere, lipofile. S-a observat că alcaloizii sintetizați în protoplast, pot traversa tonoplastul în direcția vacuolei dar, în mod normal, alcaloizii nu mai pot părăsi vacuola pentru a reveni la locul de formare. Această compartimentare a alcaloizilor, în vacuolă, nu exclude însă mobilizarea lor și transportul către alte organe. Se știe însă că funcție de calea de transport, de locul de depozitare secundar, alcaloizii pot suferi modificări chimice care, de regulă, sînt de natură oxidativă. Un exemplu, în acest sens, îl constituie formarea scopolaminei la *Datura ferox*.

La nivelul rădăcinii acestei specii este sintetizată hiosciamina care este transportată apoi, de-a lungul xilemului, către organele superioare pentru a ajunge în mugurii foliari. Aici are loc epoxidarea hiosciaminei, care trece în scopolamină.

În mod analog are loc, la speciile de *Nicotiana*, mai întîi biosinteza nicotinei, în rădăcini, apoi demetilarea acesteia la nornicotină, ceea ce se petrece în mugurele foliar.

Toate substanțele formate în procesele metabolismului secundar prezintă următoarele caracteristici:

- se formează numai în anumite organe sau țesuturi;
- sînt transportate de la locul de formare către un alt loc, de depozitare, sau catabolizare, plantele utilizînd în acest scop transportul prin vasele liberiene, în măsura în care este vorba de translocarea unui alcaloid format în partea aeriană și care urmează a fi depozitat în organul subteran; alcaloizii formați în sistemul radicular sînt deplasați spre extremitățile aeriene ale plantei, prin xilem;
- pentru fiecare substanță secundară, aceeași plantă utilizează ca organ de depozitare, totdeauna aceleași organe;
- Pe parcursul translocării substanța poate suferi modificări structurale.

În fig. 203 este redată biosinteza și depozitarea alcaloizilor din speciile de *Cinchona* și al căror precursor comun este cinconaminul.

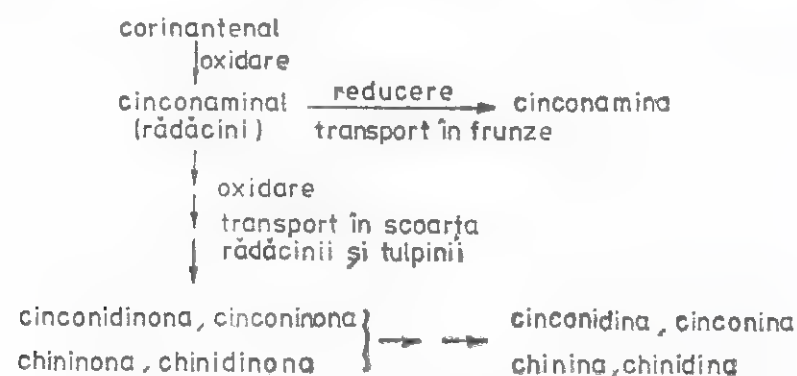


Fig. 203 — Biosinteza și depozitarea alcaloizilor din *Cinchona*

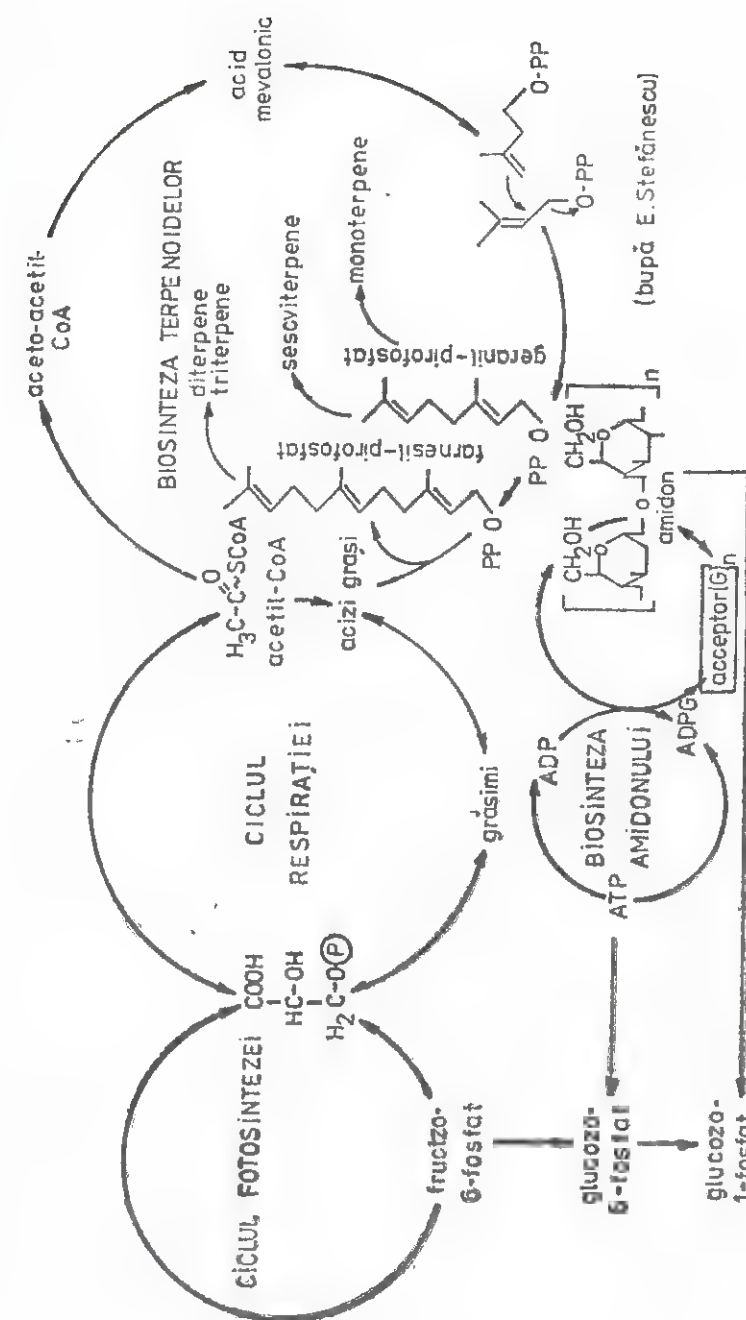


Fig. 204 — Interferența terpenogenezei cu principalele procese fiziologice în plantele aromatice

În toate aceste relații biosintetice, formarea unei substanțe din metabolismul secundar, sau a unei clase de substanțe, nu are loc independent, numai pe calea structurii respective ci, de regulă, comportă participarea mai multor linii biogenetice. Astfel, biosinteza componentelor specifice plantelor aromatice are tangență cu ciclul fotosintezei, ciclul respirator și metabolismul glucidic, profund implicate în formarea uleiurilor volatile și a altor izoprenoide (p. 156). Cele de mai sus sînt reprezentate în schema din fig. 204.

Bibliografie

- AKAZAWA T., — Plant Biochemistry, Bonner J., Varner J. E., Academic Press, New York, London, 1965.
- AKAZAWA T., in C.A., 68, 1968, 10167c.
- ALBERSHEIM P., Plant Biochemistry, op. cit., p. 308.
- BASA S. C., CHATTERJEE J., CHATTERJEE A., — Tetrahedron Lett., 22, 1977, 1971.
- BERNFELD P., — Biogenesis of Natural Compounds, Pergamon Press, New York, 1963.
- BROWN S. T., — Biochemistry of Phenolic Compounds, Academic Press, J. B. Harborne, London, New York, 1964, p. 361.
- CORDELL G. A., — Introduction to Alkaloids (A Biogenetic approach), J. Wiley & Sons, New York—Chichester—Brisbane—Toronto, 1981.
- GAUTI T., — Studia Biologica Hungarica, A Theory of Biochemical Supersystem and its Application to Problems of Natural and Artificial Biogenesis, Akademiai Kiado Budapest, 1979.
- GEISSMAN F. A., — Biogenesis of Natural Compounds, op. cit., p. 563.
- GOODWIN T. W., — Chemistry and Biochemistry of Plant Pigments, Academic Press, London—New York, 1965.
- GRIGORESCU EM., STĂNESCU URSULA, Farmacognozie, Edit. IMF—Iasi, 1974.
- GRIGORESCU EM., STĂNESCU URSULA, — Farmacognozie, op. cit., p. 196.
- GUIGNARD J. L., — Abrégé de biochimie végétale, Masson et Cie., Paris, 1974, p. 103.
- HAHLBROCK K., GRIEBACH H., — The Flavonoids, J. B. Harborne, T. J. Mabry, H. Mabry, Chapman & Hall, London, 1975.
- HÄNSEL R., — Pharmazeutische Biologie, Springer Verlag, Berlin, Allgemeiner Teil, 1980, p. 3.
- HARBORNE J. B., — Biochemistry of Phenolic Compounds, Academic Press, London—New York, 1964.
- HARBORNE J. B., — Biochemistry of Phenolic Compounds, op. cit., p. 314.
- HARBORNE J. B., SWAIN T., — Perspectives in Phytochemistry, Academic Press, London—New York, 1969.
- HEGNAUER R., — Dragoco Rep., 1978, 24 (10), 203.
- IONESCU M., — Biochimie agricolă, Edit. Ceres, București, 1970.
- IONESCU M., — Biochimie agricolă, op. cit., p. 261.
- KRETOVICI V. L., — Osnovi biohimii rastenii, Sovetskaja Nauka, Moskva, 1952, p. 101.
- LÉNGYEL-DABINÉ E., — Tétényi P., Héthelyi L.-N., Simonidesz V., Dobos J., Herba Hung., 1982, 21 (2-3), 149.
- LIBBERT E., — Lehrbuch der Pflanzenphysiologie, VEB Gustav Fischer Verlag, Jena, 1979.
- MENTZER C., — Actualités de phytochimie fondamentale, Troisième série, Masson et Cie., Paris, p. 48.
- MÜNTZ K., — Stoffwechsel der Pflanzen, Volk und Wissen Volkseigener Verlag, Berlin, 1966, p. 103.
- MÜNTZ K., — Biol. Rdsch., 1980, 18, 261.
- NECHIFOR M., DĂNILĂ GH., — Metabolismul lipidelor biologic active, Edit. CIMC, București, 1984.
- PĂUȘESCU E., CHIRVASE R., NECHIFOR M., — Prostaglandinele în patologie și terapeutică, Edit. Medicală, București, 1982.
- PRIDHAM J. B., — Phenolics in Plants, in health and disease, Pergamon Press, Oxford—London—New York—Paris, 1960.
- RAPAPORT S. M., — Biochemie, VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin, 1983.
- RICHARDS J. H., — Hendrikson J. B., The Biosynthesis of Steroids, Terpenes, and Acetogenins, W. A. Benjamin Inc., New York—Amsterdam, 1964.
- SENEZ J. C., — Microbiologie générale, Edit. Doin, Paris, 1968.
- SCHÜTTE H. R., — Progress in Botany, H. Ellenberg, K. Esser, H. Merxmüller, E. Schnepf, H. Ziegler, Springer Verlag, Berlin—Heidelberg—New York, 1976.
- SHLOMO HESTRIN, — The Bacteria, I. C. Gunsalus, R. Y. Stanier, Academic Press, New York—London, 1962.
- SHOPPE C. W., — Chemistry of the Steroids, Butterworths Ed., London, 1964.
- ȘTEFĂNESCU E. V., — Contribuții privind cunoașterea și valorificarea uleiurilor eterice din principalele specii de rășinoase din RSR, Teză doct., Iași, 1986.
- SWAIN T., — Chemical Plant Taxonomy, Academic Press, London—New York, 1963.
- TĂMAȘ V., NEAMȚU G., — Pigmenți carotenoidici și metaboliti, Edit. Ceres, București, vol. I, 1986.
- TÉTÉNYI P., — Intraspecific Chemical Taxa of Medicinal Plants, Akademiai Kiado, Budapest, 1970.
- TÉTÉNYI P., — Herba Hung., 1975, 14 (1), 37.
- TÉTÉNYI P., — Herba Hung., 1986, 25 (1), 7.
- TEVINI M., LICHTENTHALER H. K., — Lipids and Lipid Polymers in Higher Plants Springer Vlg., Berlin—Heidelberg—New York, 1977.
- CONSTANTINESCU D. GR., HAȚIEGANU-BURUIANĂ E., — Biologia moleculară a celulei vegetale, Ed. Medicală, București, 1983.
- WEIL J. H., — Biochimie générale, Masson et Cie., Paris, 1979.
- WONG E., — The Flavonoids, op. cit., p. 789.
- MARTIN D. W., MAYES P. A., RODWELL V. W., — Harper's Review of Biochemistry, 19 Ed., Middle East Ed., Beirut—Los Altos, 1983, p. 208.
- AL-YAHYA M. A., — Fitoterapia, 1986, 57 (6), 179.

4. CLASIFICAREA PRODUSELOR VEGETALE

În studiul farmacognoziei se folosesc mai multe criterii de clasificare a produselor vegetale, cu avantajele și dezavantajele lor.

1) *Clasificarea taxonomică*. În gruparea produselor vegetale după criteriul taxonomic se are în vedere locul pe care îl ocupă planta producătoare în sistemul vegetal. Avantajele oferite de acest criteriu sînt legate de faptul că produsele provenite de la plante aparținînd aceleiași unități taxonomice prezintă anumite caractere anatomo-morfologice și adeseori o compoziție chimică asemănătoare. Prin această clasificare sînt cuprinse toate plantele de la care se obțin produse vegetale.

Această clasificare folosită de multe tratate vechi, o întîlnim și la unele lucrări recente, de exemplu:

— Trease G. E., Evans W. C. — Pharmacognosy, Ed. B. Tindall, London (1972);

— Paris R. R., Moyse H. — Matière médicale, Ed. Masson, Paris (1976).

2) *Clasificarea morfologică* grupează produsele vegetale după organul de plantă folosit (rădăcini, rizoame, scoarțe, frunze, flori etc.). Avantajele oferite de acest criteriu sînt cele legate de caracterele macroscopice și microscopice ale produselor vegetale, mai puțin însă de compoziția lor chimică și întrebuițări. Exemplu:

— Karsten G., Weber U., Stahl E. — Lehrbuch der Pharmakognosie, Ed. G. Fischer, Jena (1963).

3) *Clasificarea farmacodinamică sau farmacoterapeutică* grupează produsele vegetale după acțiunea lor farmacodinamică sau folosirea lor în terapeutică.

Cu toate avantajele pe care le prezintă acest criteriu de clasificare, există și dezavantaje deoarece unele produse vegetale avînd acțiuni și întrebuițări diferite trebuie să figureze în mai multe grupe.

Dintre puținele lucrări care au adoptat acest criteriu de clasificare menționăm:

— Pratt R., Youngken H. W. — Pharmacognosy, Ed. Lippincott, Philadelphia (1956);

— Tucakov J. — Fitoterapia, Beograd (1970).

4) *Clasificarea chimică*. În această clasificare gruparea produselor vegetale se face după natura chimică a principiilor active răspunzătoare de acțiunea farmacodinamică și utilizarea în terapeutică.

Acest criteriu de clasificare este folosit de cea mai mare parte a tratatelor moderne de farmacognozie:

— Gammerman A. F. — Manual de Farmacognozie, Edit. Didactică, București (traducere) (1952);

— Ramstad E. — Modern Pharmacognosy, Edit. McGraw, New York (1959);

— Holmai J., Novák K. J. — Farmakognozia, Edit. Med. Konyvkiado, Budapest (1963);

— Claus E., Tyler V. — Pharmacognosy, Kimpton, Londra (1965).

Cea mai firească și actuală clasificare a produselor vegetale este aceea în care se ține seama de structura chimică a principiilor active și originea lor biosintetică.

Acest sistem de clasificare stă la baza grupării produselor vegetale în cursurile de Farmacognozie modernă:

— Teuscher E. — Pharmacognosie, Akademie Verlag, Berlin (1970);

— Steinegger E., Hänsel R. — Lehrbuch der Pharmakognosie, TKH Springer Verlag, Berlin (1972);

— Goina T. și colab. — Farmacognozie, Ed. it. Didactică și Pedagogică, București, 1967;

— Cucu V. — Farmacognozie, partea I, II, III, Litografiat IMF Cluj (1972);

— Ciulei I. și colab. — Farmacognozie, vol. I, II, IMF București (1979, 1980);

— Grigorescu E., Stănescu U. — Farmacognozie, vol. I, II, III, IV, Litografiat IMF Iași (1974, 1977, 1982).

— Hänsel R. — Pharmazeutische Biologie-Spezieller Teil, Springer Verlag, Berlin, 1980.

— Wagner H. — Pharmazeutische Biologie, G. Fischer Verlag, Stuttgart, 1985.

În clasificarea produselor vegetale din această lucrare se ține seama de legăturile biogenetice și de natura chimică a principiilor active. În cadrul acestei clasificări produsele vor fi grupate în funcție de posibilități după acțiunea lor farmacologică.

5. METODOLOGIA DE CERCETARE FARMACOGNOSTICĂ ȘI FITOCHIMICĂ A PRODUSELOR VEGETALE

Această metodologie unitară de cercetare face apel la un ansamblu de analize simple, care după natura lor pot fi grupate în calitative și cantitative.

Cu ajutorul metodelor de analize calitative se urmărește precizarea caracterelor macroscopice și microscopice ale produselor vegetale analizate, precum și orientarea asupra principalelor grupe de substanțe farmacologic active, în vederea stabilirii identității acestor produse, înțelegând prin aceasta verificarea denumirii și poziției taxonomice a plantei producătoare.

Prin metodele de analiză cantitativă se urmărește stabilirea purității produselor vegetale și determinarea calității acestora în funcție de conținutul în principii active.

În final, pe baza rezultatelor acestui complex de analize se poate stabili dacă produsele cercetate îndeplinesc condițiile necesare pentru a fi folosite la prepararea de produse farmaceutice.

Metodele folosite pentru studiul produselor vegetale se clasifică în:

Metode calitative

- | | | |
|---|---|---|
| — Examenul macroscopic | } | necesare identificării produselor vegetale |
| — Examenul microscopic | | |
| — Examenul microchimic | } | necesare identificării grupelor de principii active din produsele analizate |
| — Examenul chimic-calitativ a compuşilor extraşi cu solvenţi diferiţi | | |

Metode cantitative

- | | | |
|------------------------------------|---|--|
| — Determinarea impurităţilor | } | necesare stabilirii purităţii şi calităţii produselor vegetale |
| — Determinarea corpurilor străine | | |
| — Determinarea umidităţii | } | necesare stabilirii purităţii şi calităţii produselor vegetale |
| — Determinarea cenuşei | | |
| — Determinarea extractivului | } | necesare stabilirii purităţii şi calităţii produselor vegetale |
| — Determinarea principiilor active | | |

Metodele de analize menţionate se aplică în mod diferenţiat în funcţie de produsele vegetale care pot fi: cunoscute, cum sînt cele utilizate în terapeutică (*Belladonnae radix et folium*, *Digitalis folium*, *Frangulae cortex*,

etc.) sau necunoscute, adică produse noi provenite de la plante încă nestudiate.

În cazul analizei unui produs vegetal cunoscut se efectuează numai determinările necesare pentru verificarea identității, stabilirea purității și determinarea cantitativă a principiilor active.

Aplicarea integrală a metodologiei este necesară în cercetarea unui material vegetal nestudiat (provenit de la o plantă utilizată în medicina populară sau selecționat pe baza studiilor de chemotaxonomie) sau incomplet studiat, în vederea valorificării în scop terapeutic.

5.1. Identificarea și caracterizarea produselor vegetale

Aceste obiective se realizează prin aplicarea metodelor calitative de analiză (examine: macroscopice, microscopice și chimice).

5.1.1. Examenul macroscopic

Prin acest examen, care reprezintă primul stadiu de investigare al produselor noi sau cunoscute, se urmărește stabilirea caracterelor morfologice observate cu ochiul liber sau la lupă și cele organoleptice percepute prin miros și gust. În acest mod sînt analizate întreaga varietate de produse vegetale a căror caracteristici sînt determinate de natura organelor din care sînt constituite, poziția taxonomică a plantelor de la care provin și de forma lor de prezentare: produse întregi (*in toto*), fragmentate (*conciisum*) sau pulverizate (*pulveratum*).

Examenul macroscopic se efectuează în ordinea precizării următoarelor elemente:

- | | | |
|--------------|---|--|
| Aspectul | { | Prin care se stabilește:
forma produsului (întreg sau fragmentat),
aspectul exterior și interior,
particularitățile feței superioare și inferioare,
consistența și particularitățile la pipăit,
iar la unele produse tipul secțiunii transversale și raportul dintre țesuturi (la lupă) |
| Dimensiunile | | Se apreciază în:
cm pentru majoritatea produselor (folosind rigla),
mm pentru fructele și semințele mici (folosind hîrtia milimetrică),
nm pentru celule, incluziuni celulare (granule de amidon, cristale etc., folosind micrometrul ocular sau obiectiv) |
| Culoarea | { | La exterior și la interior, pe ambele fețe |
| Mirosul | | Pe produsul ca atare, zdrobit între degete (frunze, flori), sau pulverizat |
| Gustul | { | Pe produsul ca atare sau pe decoct.
(Nu se înghite, se elimină și se clătește gura cu apă) |
| | | |

Detaliile tehnice pentru efectuarea acestui examen sînt prezentate în Tabelul 13.

Examinarea macroscopică

Organul vegetal	Rădăcină, Rizom, Bulbă, Tuber	Cortex	Folium	Flos	Herba	Fructus	Semen
ASPECT	Forma (întreg sau fragmentat) Decorat sau nedecortat Striat sau neted, cu sau fără cicatrice Fractura (fibroasă, netedă, granulară, spongioasă, făinoasă) Consistența Stabilirea organului	Forma Mundată, nemundată Suprafața externă (striuri, lenticele, licheni) Suprafața internă Fractura Consistența Secțiunea transversală Raportul dintre țesuturi Prezența sau absența elementelor mecanice	Material uscat Subțiri sau coriace Petiolate sau sesile Glabre sau pubescente (pe ambele fețe) Material umectat Forma Mărginea Nervația (ramificată, paralelă, proeminentă sau invaginată, anastomozată sau nu)	Material uscat Izolate sau în inflorescențe (tipul) Stadiul de dezvoltare Complete sau incomplete Pubescența Pisecilor florale Material umectat Analiza florală (Particularitățile pisecilor florale)	Material uscat Se va caracteriza fiecare organ separat (Cauli, Folium, Flos, Fructus) Aspectul, forma, suprafața și fractura tulpinii Material umectat Dispoziția frunzelor și florilor pe tulpină Secțiune transversală: dispoziția fasciculelor conducătoare, raportul dintre țesuturi (la lupă)	Tipul Forma (întreg, tăiat) Suprafața (striuri, coaste, pubescența, hilul, rafea) Consistența Secțiunea transversală și longitudinală (la lupă): raportul dintre țesuturi Prezența și numărul semințelor	Forma Consistența Aspectul tegumentului (striuri, pubescența, hilul, rafea) Secțiunea transversală și longitudinală (la lupă): raportul dintre țesuturi, endosperm și embrion
DIMENSIUNI	Lungime Grosime Diametru	Lungime Lățime Grosime	Material umectat (pentru frunze subțiri sau mici) Material uscat (frunze coriace) Lungime Lățime	Material uscat Inflorescențele Material umectat Diametrul florilor	Pentru fiecare organ se va aprecia separat (vezi „Folium” și „Flos”)	Lungime Lățime Diametru	Pe hirtie metrică (Lungime, Lățime)
CULOAREA	La exterior și la interior	Suprafața internă și externă	Pe fața superioară și inferioară	Calicul Corola	Pentru fiecare organ separat	La exterior și interior	La exterior și interior
GUST MIROS	Se stabilește pe produs uscat (întreg ori pulverizat) sau pe decoct						

Material umectat: produsul se ține câteva minute într-un vas cu apă caldă, apoi se întinde pe o placă de sticlă

Examenul macroscopic al produselor vegetale întregi sînt de cele mai multe ori suficiente pentru determinarea identității acestora. Caracterile organoleptice oferă unele informații orientative asupra compoziției chimice a produselor analizate. Pentru produsele vegetale fragmentate sau pulverizate examenul macroscopic dă unele indicații care adeseori nu sînt suficiente identificării, în care caz investigarea se continuă prin examenul microscopic.

Culoarea galbenă, roșie, albastră, portocalie a florilor și fructelor presupune prezența pigmentilor flavonoidici sau compușilor carotenoidici, culoarea portocalie la scoarțe și organe subterane indică prezența derivaților antrachinonici, culoarea brună la frunze, organe subterane, scoarțe și unele cotiledoane este explicată de conținutul în taninuri catehice a acestor produse.

Gustul amar al produselor se poate datora prezenței substanțelor amare, heterozidelor cardiotonice sau unor alcaloizi, gustul astringent taninurilor, gustul aromat uleiurilor volatile, rezinelor, iar cel dulce glucidelor.

5.1.2. Examenul microscopic

Acest examen ce reprezintă o fază mai avansată a analizei calitative a produselor vegetale, urmărește stabilirea țesuturilor și elementelor anatomice caracteristice ale secțiunilor și preparatelor clarificate din pulveri sau produse fragmentate.

Caracterele anatomice ale diferitelor organe de plantă servesc în unele cazuri și la precizarea poziției taxonomice a speciilor producătoare.

Un produs vegetal poate fi supus examenului microscopic în urma unei anumite prelucrări în vederea obținerii unor preparate ce pot fi analizate la microscop.

Preparatele microscopice se realizează prin metode diferite în funcție de natura, starea produsului (întreg, fragmentat sau pulverizat), după consistența și chiar compoziția sa chimică.

Obținerea preparatelor microscopice sub formă de secțiuni. Secționarea unui produs vegetal întreg sau fragmentat se face de obicei în plan transversal și dacă este nevoie în plan longitudinal (radial sau tangențial).

Pentru secționarea produselor vegetale uscate și fragmentate convenabil, acestea se aduc la consistența necesară prin înmuierea în apă fierbinte (frunzele și florile) sau prin fierbere timp mai îndelungat (rădăcinile, scoarțele, tulpinile etc.). În cazul produselor cu mucilagii se folosește macerarea (24 ore) într-un amestec de alcool și glicerină.

Secțiunile se obțin cu ajutorul unui brici sau a unui microtom (produsul fiind inclus în parafină).

— Secțiunile transversale ale rădăcinilor și tulpinilor cu un diametru pînă la 1 cm pot să cuprindă întreaga suprafață, în cazul cînd sînt mai groase ele trebuie să fie alcătuite din fragmente care să conțină țesuturi și din zona centrală a produselor.

Dacă fragmentele ce trebuie secționate sînt subțiri cum sînt frunzele și unele scoarțe, sau sînt mici (fructe sau semințe), se includ între două fragmente de măduvă de soc secționată longitudinal.

Pentru obținerea unei secțiuni transversale într-o frunză, se separă un fragment care să cuprindă nervura mediană și o parte a mezofilului din apropierea pețiolului. Secționarea se realizează printr-o mișcare uniformă a lamei briciului de la bază spre vîrf, fără opriri, pentru obținerea de secțiuni subțiri și de aceeași grosime.

Secțiunile obținute se prind într-un cristalizator cu apă distilată, după care sînt clarificate și apoi colorate.

Clarificarea se face în mod curent cu apa de Javel (R) timp de minimum 20 minute sau cu o soluție de cloral hidrat 80% (R). Cu bune rezultate se poate folosi și o soluție de hidroxid de potasiu 5% (R). După spălarea repetată a secțiunilor clarificate acestea se colorează.

Colorarea secțiunilor se poate realiza prin mai multe procedee din care mai uzuale sînt următoarele:

a. *Colorarea cu floroglucină în mediu de acid clorhidric*

În secțiunile clarificate cu o soluție de cloral hidrat 80% (R) și apoi tratate cu cîteva picături dintr-o soluție alcoolică de floroglucină (R) în mediu de acid clorhidric (R) pereții lignificați ai celulelor se colorează în roșu. Pentru îndepărtarea acidului clorhidric, secțiunile sînt aduse în glicerină diluată (1:3), apoi montate în glicerină pe o lamă de microscop acoperite de o lamelă.

b. *Dubla colorare cu verde de iod și carmin alunat*

După spălarea secțiunilor cu apă distilată pentru înlăturarea urmelor de clor, se mai spală cu o soluție de 1% acid acetic, apoi cu apă distilată după care sînt menținute în alcool timp de 15—30 minute pentru eliminarea aerului.

Secțiunile astfel pregătite se mențin 1—2 minute într-o soluție de verde de iod (R) apoi sînt spălate cu apă distilată în repetate rînduri, pînă cînd lichidul de spălare nu mai este colorat. În continuare secțiunile sînt ținute 5—10 minute în soluție de carmin alunat (R), după care se spală pînă la îndepărtarea urmelor de reactiv.

Secțiunile se examinează la microscop după includerea lor în apă, glicerină sau montate în masa gelatinoasă ori în balsam de Canada (pentru conservare un timp mai îndelungat).

În aceste condiții secțiunile au țesuturile sclerificate colorate în verde sau albastru verde, cuticula și pereții suberificați în galben-verzui sau brun de către verdele de iod, iar țesuturile celulozice în roșu datorită carminului alunat.

Montarea secțiunilor în masa gelatinoasă și în balsam de Canada. Masa gelatinoasă se obține în modul următor: 2 g gelatină albă se lasă în contact cu 4 g apă pînă la completa absorbție a apei. Se adaugă 10 g glicerină ușor încălzită și se menține pe baia de apă pînă se obține o masă omogenă. Se completează apa evaporată și se strecoară printr-un tifon. Prin răcire rezultă o masă solidă, gălbuie, translucidă.

În vederea obținerii de preparate montate în masa gelatinoasă se separă, cu ajutorul unui ac spatulat, fragmente cubice cu latura de cca 5 mm. Se aduc pe cîte o lamă de microscop, care se depune pe o placă încălzită, lăsînd masa să se topească încet, evitînd fierberea. În gelatina fluidificată se aduc 1—2 secțiuni, care se acoperă cu o lamelă.

Balsamul de Canada este o oleo-rezină lichidă limpede, transparentă, de culoare galben-deschis sau galben-verzui, cu miros balsamic. Pentru mon-

tare, secțiunile sînt deshidratate cu grijă mai mult timp prin tratare cu alcool de 90°, apoi în două reprize cu alcool absolut. În continuare sînt ținute în xilen, care nu trebuie să se tulbure, apoi, timp de cîteva minute în ulei de cuișoare (*Aetheroleum Caryophylli*) pentru clarificare.

Se aduce o picătură de balsam pe o lamă, se încălzește ușor, timp în care se elimină uleiul volatil. Rezina rămasă se dizolvă în xilen, benzen, cloroform sau eter, iar în soluția rezultată se montează secțiunile.

c. *Examinarea în reactivul Steinmetz (R)*

Datorită compoziției complexe a acestui reactiv se realizează atît clarificarea țesuturilor precum și colorarea lor selectivă. Secțiunile obținute, se aduc pe o lamă de microscop într-o picătură de reactiv. Se acoperă cu o lamelă și după un timp de 5—10 minute se examinează la microscop. Secțiunile clarificate, datorită cloralului hidrat, alcoolului și apei, pot fi studiate în bune condiții. Cu ajutorul reactivului Steinmetz țesuturile lignificate (vase de lemn, celule pietroase, fibre lignificate, sclerenchimuri) se colorează în galben, datorită prezenței sulfatului de anilină; Sudanul III din reactiv colorează în roșu sau portocaliu uleiul volatil, picăturile de ulei gras, rezinele, membranele cutinizate și ceroase, latexul; alaunul de fer amoniacal dă precipitate sau colorații cu taninurile sau compușii fenolici; iodul colorează amidonul în albastru-violaceu, oferind o bună observare a acestuia; mucilagiile și gumele din țesuturi se identifică datorită aspectului sîdefos sau sticlos determinat de alcool și glicerină, iar cristalele de oxalat de calciu se identifică sub formă de cristale de sulfat de calciu datorită ionilor sulfat din reactiv.

În final, preparatul microscopic obținut după una din tehnicile menționate, se examinează cu ochiul liber și la lupă deasupra unei surse de lumină și se desenează schema secțiunii. În schemă, se urmărește redarea proporțiilor dintre țesuturi, delimitate prin notări convenționale. În general, schema trebuie să redea structura reală a produsului vegetal respectiv, încît acesta să poată fi recunoscut datorită particularităților care rezultă din dispoziția și succesiunea țesuturilor, precum și din prezența unor elemente anatomice caracteristice cum sînt cele mecanice, țesuturile secretoare, incluziuni celulare etc. Observarea aspectului general al unei secțiuni conduce la precizarea organului ce constituie produsul vegetal analizat. După realizarea schemei, secțiunea se aduce la microscop, se alege o zonă caracteristică îngustă, de 3—4 celule, care se desenează în celule urmărindu-se succesiunea țesuturilor cu particularitățile lor și elementele anatomice caracteristice.

Deci, la interpretarea unei secțiuni trebuie să se țină seama de elementele generale, cum sînt țesuturile care alcătuiesc un anumit tip de organ și de elemente particulare (caracteristice), prin care un produs poate fi deosebit de alte produse din aceeași categorie de organe.

Examenul microscopic al produselor vegetale pulverizate

Produsele vegetale se pulverizează prin zdrobire sau măcinare, urmată de omogenizare prin cernerea pulverii (sită cu 30 ochiuri pe cm²).

Preparatul microscopic se obține utilizîndu-se un reactiv sau o soluție de clarificare a cărei alegere se face fie pentru clarificarea pulverii vegetale fie pentru obținerea unor reacții caracteristice compușilor chimici ai pereților celulari sau a conținutului celulelor.

Pe o lamă de microscop se aduc 2—3 picături din soluția de cloral hidrat (R), în care se presară pulvrea vegetală luată cu un ac spatulat. Preparatul astfel obținut se încălzește ușor deasupra unei flăcări, pînă cînd se percepe un slab miros de reactiv, iar după răcire se acoperă cu o lamelă. Dacă încălzirea este necesară să se prelungească se mai adaugă 1—2 picături din soluția de cloral hidrat. Pentru punerea în evidență a elementelor lignificate, se adaugă preparatului, înainte de acoperire cu lamela, 1—2 picături de soluție de floroglucină în acid clorhidric (R).

La fel ca la examenul microscopic al secțiunilor, pulverile pot fi cercetate într-o varietate de soluții și reactivi, începînd cu apa și terminînd cu reactivul Steinmetz.

Examenul microscopic al unei pulveri vegetale are ca scop stabilirea organului din care este constituit produsul vegetal respectiv, prin identificarea elementelor anatomice dominante specifice organului și stabilirea celor caracteristice.

— *Examenul microscopic al produselor vegetale „conciissum” clarificate*

Această metodă se utilizează în examenul microscopic al fragmentelor produselor vegetale provenite din organe vegetale subțiri (frunze, flori, herba).

Fragmente de produs vegetal de dimensiuni mici (\varnothing 5 mm) se aduc într-o eprubetă, se acoperă cu cîtiva ml de soluție de hidroxid de sodiu 5% sau 8% (R) și se fierb timp de 3—5 minute. După răcire se decantă lichidul alcalin apoi produsul se spală de mai multe ori cu apă distilată. Pe o lamă de sticlă se aduc fragmente de produs vegetal așezate cu fața superioară în sus, altele cu cea inferioară, parte din acestea fiind zdrobite cu ajutorul unui ac spatulat. Se acoperă cu 1—2 picături de apă, apoi cu o lamelă, apăsînd ușor cu degetul, după care se examinează la microscop. Clarificarea fragmentelor vegetale se poate realiza și cu ajutorul soluției 80% de cloral hidrat (R).

La examenul microscopic se pot observa elementele anatomice în secțiunea transversală și longitudinală (ca la pulveri). În cazul frunzelor se observă epidermele (forma celulelor, particularitățile cuticulei, dacă este prezentă, tipul stomatelor, prezența sau absența perilor tectori și glandulari, caracterele acestora cînd sînt prezenți, papilele etc.), țesuturile palisadice și lacunare cu particularitățile lor și mezofilul cu incluziuni, precum și țesuturile conducătoare. Dacă produsul clarificat este o floare este recomandabil să fie examinată fiecare piesă florală în parte. În acest caz se palele și bracteele prezintă caractere foarte apropiate de cele întîlnite la examenul frunzelor. La petale se observă epidermele (forma celulelor, eventuala prezență de papile, peri tectori și glandulari, cuticula etc.), mezofilul și țesuturile conducătoare. Staminele și gineceul pot fi caracterizate prin endoteciu, polen, stigmatul papiloso, aspectul epidermelor.

Detaliile necesare pentru efectuarea examenului microscopic sînt cuprinse în tabelul 14.

În final este de subliniat încă odată faptul că examenul microscopic confirmă, în primul rînd, organul (stabilit prin examenul macroscopic) din care este format produsul vegetal, prin ansamblul elementelor anatomice ce îl alcătuiesc, iar în al doilea rînd, stabilește elementele anatomice particulare, prin care se poate caracteriza produsul.

TABELUL 14

Examinarea microscopică

Organul vegetal	Radix, Rhizoma, Bulbus, Tubus	Cortex	Folium	Flos	Herba	Fructus	Semen
Secțiune transversală, longitudinală, radiară, longitudinală, tangențială	Structura-tipul Dispoziția lemnului și liberului Elemente caracteristice (amidon, inulină, cristale de oxalat de calciu, celule pietroase, fibre, țesuturi lignificate, aparat secretor, laticifere etc.)	Parenchim liberian cu sau fără raze medulare Parenchim cortical Suber Elemente caracteristice (fibre, celule pietroase, aparat secretor, cristale de oxalat de calciu, amidon, raze medulare, sclerenchim)	Structura limbului Tipul fasciculului conducător Natura periciclului Aparat secretor (pungi, canale, celule) Laticifere Peri tectori Peri glandulari Cristale de oxalat de calciu	Se efectuează numai în anumite cazuri	Pentru fiecare organ separat (vezi „Folium” și „Fructus”)	Structura pericarpului — elemente din epidermă, mezo- și endocarp (țesut mecanic, țesut pigmentar) Canale secretorii, canale laticifere etc.) Pentru fructe cu semințe Pentru fructe cu semințe „Semen”	Structura tegumentelor (spermodermă, peri, elemente mecanice, țesut pigmentar) Substanțe de rezervă și incluziuni celulare Structura cotiledonatelor
Pulbere și preparat superficial (preparat „conciissum” clarificat)	Fragmente de vase lemnoase Fragmente de parenchim de rezervă Elemente anatomice caracteristice (amidon, cristale de oxalat de calciu, celule pietroase, fibre, țesuturi lignificate, pungi, canale sau celule secretoare)	Țesuturi obișnuite (fragmente de parenchim liberian, parenchim cortical, suber) Elemente anatomice caracteristice (fibre simple sau însoțite de cristale, celule pietroase, cristale de oxalat de calciu, amidon, raze medulare, pungi secretoare)	Țesuturi obișnuite (fragmente de țesut clorofilian, vase spirale, inelate, fragmente de epidermă) și elemente caracteristice (tipuri de stomate, cuticulă striată, peri tectori și glandulari, cristale de oxalat de calciu, fibre simple sau însoțite de idoblaste, canale și pungi secretoare, laticifere)	Țesuturi și elemente obișnuite (fragmente de țesuturi, papile, polen, vase lemnoase, fragmente de endoteciu, fragmente epidermice) Țesuturi și elemente caracteristice (peri tectori și glandulari, cuticula striată, cristale de oxalat de calciu, mici celule pietroase, polen, laticifere)	Pentru fiecare organ separat (vezi „Folium” și „Fructus”)	Țesuturi obișnuite (fragmente de epicarp, vase mici, fragmente de mezocarp cu ulei volatil, ulei gras, fragmente de endocarp) Țesuturi și elemente caracteristice (fibre, celule pietroase, peri, cristale de oxalat de calciu, amidon, celule cu pigment)	Țesuturi obișnuite (fragmente de endosperm cu ulei gras și aleuro-nă, fragmente de vase lemnoase mici, inelate sau reticulare) Țesuturi și elemente caracteristice (fragmente de țesut pigmentar, fibre, celule pietroase, cristale de calciu, amidon, celule cu pigment)

Identificarea compușilor chimici în țesuturile produselor vegetale se poate realiza prin reacții specifice de culoare sau precipitare. În acest scop se utilizează mai ales examenul histochimic și microsublimarea.

5.1.3. Examenul chimic

Prin acest examen se pot identifica compușii chimici dintr-un produs vegetal, direct în celulele țesuturilor cu ajutorul unor reacții specifice. Ținând seama de caracterul selectiv al acestor reacții, examenul histochimic care se efectuează pe secțiuni (transversale sau longitudinale), mai rar pe pulveri vegetale, permite localizarea unor principii active în produsele studiate.

În vederea efectuării acestui examen, produsele vegetale sînt astfel pregătite încît să se asigure menținerea compușilor chimici în țesuturi.

În general se aplică procedeul următor: fragmentele de produs vegetal se fierb într-o capsulă cu soluție saturată de clorură de sodiu sau sulfat de sodiu, pînă la consistența necesară secționării. Secțiunile obținute se aduc pe o lamă de microscop sau într-un cristalizor, se acoperă cu reactivul necesar. După cîteva minute secțiunile se spală cu un solvent adecvat și se examinează la microscop pentru observarea țesuturilor și celulelor în care substanțele active au fost localizate cu ajutorul reactivului utilizat.

Se reprezintă schema secțiunii și desenul detaliat al celulelor în care a avut loc reacția de localizare.

În cazul pulverilor acestea pot fi tratate pe o lamă de microscop cu cîteva picături de reactiv. Urmează spălarea ca în cazul secțiunilor.

Reactivii utilizați în examenul histochimic sînt foarte variați. Ei pot fi reactivi pentru identificarea unei singure substanțe sau reactivi pentru identificarea unui număr mare de substanțe, de exemplu reactivul Steinmetz (R).

În tabelul 15 sînt prezentate unele substanțe chimice care pot fi identificate pe această cale cu ajutorul unor reactivi de culoare.

Microsublimarea este o metodă de separare a unor compuși naturali din produsele vegetale. Această metodă se poate aplica numai în cazul substanțelor care au proprietatea să treacă sub formă de vapori, prin încălzire și apoi să cristalizeze (sublimeze) pe o suprafață rece.

Tehnica de lucru folosită este următoarea: pe o lamă de microscop situată pe o sită de azbest, așezată pe un trepied, se aduce cca. 0,10 g produs vegetal pulverizat. La unul din capetele lamei se pune o baghetă de sticlă lungă de 5—6 cm și diametrul de 5 mm pe care se sprijină o altă lamă de microscop. Pe lama superioară (înclinată) se aduce un tampon de vată îmbibat cu apă, care are rol de refrigerent. Se încălzește sistemul cu ajutorul unui bec de gaz la flacără mică, situată la cca 10 cm de sita de azbest. În aceste condiții anumite substanțe din produsul vegetal pot sublima pe lama superioară, în dreptul tamponului de vată, unde apare un sublimat, de obicei, sub formă de cristale.

În analiza sublimatului se va preciza aspectul, culoarea, sistemul de cristalizare, apoi solubilitatea, eventual fluorescența în U.V., punctul de topire, după care se trece la reacții de identificare.

Reactivii de culoare utilizați pentru identificarea unor grupe de compuși din produse vegetale

Substanțele urmărite	Reactivul folosit	Culoarea obținută
Uleiuri volatile, substanțe grase, atexuri, rășini	Soluție de Sudan III (R) Tinctură Alkannae (R) Reactiv Steinmetz (R)	roșie
Taninuri	Soluție de FeCl ₃ 1% sau Reactiv Steinmetz (R)	albastru sau verde
Alcaloizi	Reactiv Bourchart Reactiv Steinmetz (R)	precipitat brun
Hidroxi-metil-antrachinone	Soluție de NH ₄ OH 5% sau NaOH, KOH (R)	roșie
Flavone	Soluție hidroxid de sodiu 5%	galbenă
Mucilagii	Soluție hematoxină (R) sau albastru de toluidină (R)	roșu-violet albastru
Lignină (vase, fibre etc.)	Reactiv Steinmetz (R)	galbenă

Prin microsublimare pot fi identificate principiile active înscrise în tabelul 16.

Reactivii de culoare folosiți pentru identificarea unor principii activi din produse vegetale

Substanța sublimată (aspect)	Reactivi folosiți	Culoarea obținută
Atropina (cristale aciculare, incolore)	reacția Vitali	violetă
Berberina (mase cristaline galbene)	dizolvate în acetonă	cristale verzi
Borneol	dizolvat în benzen + acid fericianic	cristalizează
Cumarina	reacția Feigl	violetă
Cafeina (cristale aciculare, incolore)	reacția murexidului	roșie
Emodina (cristale aciculare, galben-portocalii)	în mediu alcalin	roșie
Gentizina (cristale galbene)	în mediu alcalin	galbenă
Hidrochinona (cristale incolore)	+ 1 pic. soluție FeCl ₃ 1% (R)	cristale brune
Heleniena (cristale aciculare, portocalii)	+ vanilină sulfurică (R)	roșu-violet
Santonina (cristale lamelare, incolore)	+ soluție de metoxid de sodiu	roșie
Stricnina (mase cristaline, incolore)	cu H ₂ SO ₄ și soluție de bicromat de potasiu	albastru-violet

5.1.4. Analiza chimică calitativă a produselor vegetale

Examenul chimic calitativ al compușilor extrași cu solvenți

Stabilirea compoziției chimice a unei specii vegetale nestudiate se poate realiza cu ajutorul analizei chimice calitative originale, folosind extracția cu diferiți solvenți.

Separarea principalelor grupe de compuși naturali (principii active) se face prin extracția succesivă și selectivă a produsului vegetal cu solvenți de polarități diferite. În primul rând produsul vegetal este extras cu un solvent nepolar: eter etilic, eter de petrol, benzen, hexan, cloroform etc., apoi cu un solvent polar ca etanol, metanol și în cele din urmă cu apă. Se obțin următoarele 3 extracte:

- A. Extractul eteric.
- B. Extractul alcoolic.
- C. Extractul apos.

În extractul eteric se găsesc compuși chimici lipofili, iar în celelalte 2 extracte, compuși chimici hidrofilii.

Pentru identificarea compușilor chimici din cele 3 extracte, acestea sînt analizate separat, folosind metode corespunzătoare proprietăților fizico-chimice ale fiecărui grup de principii active.

Modul de lucru:

A. Extractul eteric

10–20 g produs vegetal pulverizat (V) se extrag cu eter etilic într-un aparat cu extracție continuă (tip Soxhlet) sau prin agitare mecanică ori manuală, în repetate rînduri, la temperatura mediului ambiant, într-un vas adecvat, pînă ce soluția eterică nu mai lasă reziduu prin evaporare.

Extracțiile eterice reunite și filtrate se concentrează la 50 ml într-un aparat de distilare.

Acest extract conține compuși chimici liposolubili:

- uleiuri volatile
- substanțe grase
- steroli, triterpene
- carotenoide
- acizi grași, acizi rezinici
- alcaloizi baze
- agliconi flavonici
- agliconi ai antracenozidelor (emodine, emodoli)
- cumarine și
- clorofilă

Identificarea acestor compuși chimici se face după următorul mers de analiză:

Identificarea uleiurilor volatile și a substanțelor grase

a) Identificarea uleiurilor volatile

20 ml extract eteric se aduc într-un aparat adecvat și se distilă la sec. Dacă reziduul obținut are un miros plăcut, aromat, uleiul volatil se extrage cu cantități mici de alcool, prin eluții repetate. În cazul în care prin concentrarea soluțiilor alcoolice se obține un reziduu cu miros aromat, produsul vegetal analizat poate conține ulei volatil.

Confirmarea prezenței uleiului volatil

10–50 g produs vegetal uscat și mărunțit se antrenează cu vapori de apă sau se distilă cu apă într-un aparat tip Neo-Clevenger (prevăzut de farmacopee). Uleiul volatil astfel obținut poate fi caracterizat organoleptic (aspect, culoare, miros) și fizico-chimic (densitate, indice de refracție, putere rotatorie, indice de acetyl etc.).

În cazul studiului produselor vegetale cu uleiuri volatile este indicată extracția acestora și din materialul vegetal proaspăt recoltat pentru a aprecia calitatea uleiului obținut și randamentul față de cel din produsul uscat.

Pentru determinările calitative și cantitative ale constituenților acestor uleiuri se utilizează frecvent cromatografia pe strat subțire, dar mai ales cromatografia în faza gazoasă.

În extractul alcoolic, pe lângă ulei volatil, se mai pot găsi alcaloizi baze și diverși agliconi liberi.

Pentru identificarea acestor compuși se folosesc metodele prevăzute în mersul analitic al extractului eteric prezentat în continuare.

b) *Substanțele grase* se găsesc în reziduul extractului eteric după extracția uleiului volatil cu etanol.

Identificarea compușilor din substanțele grase se face astfel: reziduul se tratează cu 10 ml soluție alcoolică 0,5 N de hidroxid de potasiu (R) și se fierbe la reflux pe baie de apă pînă ce la suprafață nu se mai observă picături de ulei (1–2 ore). Se distilă alcoolul, iar reziduul se dizolvă în 15–20 ml apă distilată fierbinte, care se aduce într-o pîlnie de separare. Balonul se spală de mai multe ori cu cantități mici de apă distilată fierbinte care se aduc în aceeași pîlnie de separare. După răcirea balonului se spală de 2 ori cu eter. Soluțiile eterice se aduc în pîlnia de separare peste soluția apoasă răcită și se agită pentru extragerea compușilor insaponifiabili. Extracția se repetă de 2 ori cu câte 8 ml eter. Extracțiile eterice reunite se deshidratează cu sulfat de sodiu anhidru.

În extractul eteric deshidratat (b_1) se pot identifica: steroli, triterpene și carotenoide.

În pîlnia de separare rămîne soluția apoasă alcalină (b_2), care conține sărurile de potasiu ale acizilor grași superiori, flavonelor și antrachinonelor (ultimele două componente pot colora soluția alcalină în galben — flavone sau în roșu — derivați antrachinonici).

Identificarea sterolilor și triterpenelor

3–10 ml extract eteric (b_1) se evaporă într-o capsulă de porțelan pe baie de apă (la nișă). Reziduul se dizolvă în 0,5 ml cloroform, apoi se adaugă 0,5 ml anhidridă acetică. Soluția rezultată se trece într-o eprubetă uscată, după care cu ajutorul unei pipete se aduce la fundul eprubetei, 1–2 ml acid sulfuric conc. (R).

La zona de contact a celor două lichide apare un inel roșu-brun sau violet, iar stratul superior se colorează, după 5–10 min., în verde-albastru sau violet, dacă sînt prezenți sterolii sau triterpenele (reacția Liebermann-Burchard).

În cazul în care soluția rezultată prin dizolvarea rezidului (în cloroform și anhidridă acetică) este de culoare verde (clorofilă), se împarte

în două eprubete. Una din eprubete se folosește pentru efectuarea reacției, iar cealaltă ca martor de culoare.

Identificarea carotenoidelor

3—10 ml extract eteric (b_1) se evaporă într-o capsulă de porțelan pe baie de apă (la nișă). Reziduul se tratează cu 2—3 picături de reactiv Carr—Price (R). Pigmenții carotenoidici dau cu acest reactiv o culoare albastră care trece în roșu. Cu acid sulfuric conc. (R) carotenoidele se colorează în albastru intens sau verde-albastru.

Identificarea prin CSS (v. carotinoide generalități).

Identificarea acizilor grași

Soluția apoasă alcalină (b_2) din pîlnia de separare se tratează cu acid clorhidric conc. (R) pînă la pH = 3—4. Soluția apoasă acidă devine opalescentă datorită acizilor grași care se extrag prin agitare repetată cu eter etilic sau de petrol (3×25 ml). Extractele eterice reunite se deshidratează cu sulfat de sodiu anhidru. Dacă prin concentrarea extractului eteric (într-un aparat de distilare) se obține un reziduu onctuos, sînt prezenți acizii grași.

Pentru identificarea acestor acizi se poate folosi cromatografia pe hîrtie sau cromatografia pe strat subțire.

Identificarea acizilor rezinici

Dacă prin acidularea soluției apoase alcaline care a fost epuizată de substanțele insaponifiabile apare un precipitat, o mică porțiune din acest precipitat se dizolvă în eter de petrol (10 ml) și se încearcă prezența acizilor rezinici. Soluția eterică se agită într-o eprubetă cu 5 ml soluție 1% de acetat de cupru. Dacă sînt prezenți acizii rezinici, stratul eteric se colorează în albastru-verde pînă la albastru datorită rezinaților de cupru (reacția Hirschsohn). Reacția se poate executa și direct, utilizînd 5—10 ml extract eteric inițial (A), care se evaporă și reziduul se extrage de două ori cu cîte 5 ml eter de petrol. După filtrarea soluției se efectuează reacția Hirschsohn ca mai sus.

Extractul eteric inițial rămas (30 ml) se folosește pentru identificarea: bazelor alcaloidice, agliconilor liberi, sterolilor, triterpenelor și pigmentilor carotenoidici.

Identificarea alcaloizilor baze

10 ml extract eteric se evaporă într-o capsulă de porțelan pe baie de apă. Reziduul se dizolvă în 1,5 ml acid clorhidric 2% prin amestecare cu o mică baghetă de sticlă la cald (pe baie de apă). Soluția decantată sau filtrată se împarte în trei eprubete, în volume egale. La una din probe (eprubete) se adaugă 2—3 picături de reactiv Mayer (R). La a doua probă (eprubetă) se adaugă 2—3 picături de reactiv Bertrand (R). Ultima eprubetă servește ca probă martor.

Dacă probele tratate cu reactivi dau precipitate evidente (de culoare alb-gălbuie), alcaloizii sînt prezenți.

Identificarea agliconilor flavonici

3—5 ml extract eteric se evaporă într-o capsulă de porțelan pe baie de apă. Reziduul se dizolvă în 1—2 ml metanol 50° la cald (pe baie de apă). Soluția de culoare galbenă se aduce într-o eprubetă, se adaugă

puțină pulvere sau 2—3 bucăți de span de magneziu și 10 picături de acid clorhidric conc. (R).

Apariția unei colorații roșii-portocalii indică prezența agliconilor flavonici (reacția Shibata sau reacția cianidolului). Identificarea prin CSS (v. flavone generalități).

Identificarea emodolilor (agliconii antracenozidelor)

3 ml extract eteric se aduc într-o eprubetă, se adaugă 1 ml hidroxid de sodiu 10% (R) și se agită. Dacă soluția alcalină se colorează în roșu-vîșiniu sînt prezenți derivații antrachinonici (emodolii) liberi sub formă oxidată (reacția Bontrager). Identificarea diversilor derivați antrachinonici se face prin CSS (v. antracenozide generalități).

Identificarea cumarinelor

3 ml extract eteric se evaporă într-o capsulă de porțelan pe baie de apă. Reziduul se dizolvă în 2 ml apă distilată fierbinte. După răcire, soluția se împarte în 2 eprubete. Una din eprubete servește ca probă martor. În cealaltă eprubetă se adaugă 0,5 ml amoniac 10% (R). Ambele eprubete se examinează la lumina ultravioletă filtrată.

Apariția unei fluorescențe (albastră-verzuie sau violetă) mai intensă în proba alcalinizată confirmă prezența cumarinelor.

Verificarea se face prin reacția Feigl (vezi identificarea cumarinelor în extractul B).

Identificarea sterolilor, triterpenelor și carotenoidelor din produsul vegetal se face prin reacțiile descrise anterior.

Înlăturarea pigmentilor clorofilieni din extractul eteric se poate realiza prin trecerea acestuia printr-o coloană cu adsorbant (silicagel, oxid de aluminiu etc.).

Tabelul 17 prezintă schematic mersul separării și identificării principalelor grupe de compuși lipofili.

B. Extractul alcoolic

Produsul vegetal rămas de la extracția cu eter, se aduce într-un vas conic de capacitate potrivită sau într-un balon prevăzut cu refrigerent ascendent. Se adaugă 100—150 ml metanol sau etanol, se pune în gîtul balonului o pîlnie (sau un refrigerent ascendent la balon) și se extrage la cald pe baie de apă timp de 20—40 min. Dacă este necesar, extracția se repetă. Extractul alcoolic se filtrează prin hîrtie într-un vas potrivit. Produsul vegetal se spală cu cantități mici de alcool cald și se filtrează prin același filtru.

Extractul alcoolic obținut se concentrează într-un aparat de distilare la 50 ml. Etanolul și metanolul extrag din produsele vegetale degresate importante grupuri de compuși naturali (principii active):

- polifenoli
- compuși reducători
- alcaloizi săruri
- aminoacizi
- glicozidele polifenolice (antracenozide, cumarine, flavonoide)
- glicozide sterolice (cardiotonice, saponozide)
- glicozide triterpenice

ferite), pentru a preîntîmpina erori la identificarea acestor principii active se poate proceda în modul următor:

20 g produs vegetal degresat, se extrage cu o soluție hidroalcoolică utilizînd tehnica de lucru descrisă la obținerea extractului alcoolic (B).

Dacă se folosește extracția cu alcool de 80 %, extractele hidroalcoolice obținute se concentrează la o consistență sirupoasă. Se acidulează cu acid clorhidric 2 % (R) (10 ml) prin amestecare la cald cu o baghetă de sticlă. După răcire se adaugă clorură de sodiu (0,5 g) și se amestecă. Soluția se filtrează prin hîrtie de filtru, apoi se spală filtrul cu 2—3 ml acid clorhidric 2 % (R). Din extractul acid apos se iau probe de 1 ml și se fac reacții cu reactiv Mayer și reactiv Bertrand.

Apariția unor precipitate abundente poate indica prezența alcaloizilor, baze alcaloidice cuaternare și aminelor oxidate.

Pentru confirmarea prezenței alcaloizilor extractul acid apos rămas se aduce într-o pîlnie de separare. Se adaugă amoniac conc. (R) (pH: 8—10) după care se agită cu cantități mici de eter sau cloroform. Se separă cele două soluții: extractul eteric sau cloroformic și soluția apoasă alcalină.

În extractul eteric sau cloroformic se identifică alcaloizii după procedeul descris anterior, iar în soluția apoasă alcalină după acidulare se identifică bazele alcaloidice cuaternare și aminele oxidate.

Identificarea bazelor alcaloidice cuaternare prin CSS: adsorbant: silicagel G. Merck; faza mobilă (developant): n-propanol-amoniac-apă (4:2:1 v/v); revelare: Dragendorff (R)-pulverizare.

Identificarea aminoacizilor. 5 ml extract se evaporă într-o capsulă la sec. Reziduul se reia cu 1,5 ml apă la cald, se filtrează într-o eprubetă și se adaugă 10 pic. soluție acetonică de ninhidrină 1 %. Se încălzește într-o baie de apă la fierbere 20—25 minute.

Apariția unei culori violetă sau albastru-violet indică prezența aminoacizilor.

Identificarea aminoacizilor prin CSS: adsorbant: silicagel; faza mobilă: n-butanol-acid acetic-apă (40:10:50 v/v); revelare: soluție acetonică de ninhidrină 1 % — pulverizare.

2) Reacții efectuate în extractul alcoolic hidrolizat

25 ml extract alcoolic se aduce într-un balon cu refrigerent ascendent și i se adaugă 15 ml acid clorhidric 10 % (R), apoi se fierbe la reflux timp de 30 minute. Se distilă alcoolul într-un aparat adecvat. Soluția apoasă acidă care adeseori devine opalescentă, se aduce într-o pîlnie de separare și se agită repetat cu eter (3 × 15 ml).

Prin separare rezultă: a) extractul eteric care se deshidratează cu sulfat de sodiu anhidru (R) și b) soluția apoasă acidă.

a) Extractul eteric (40 ml)

În acest extract se pot identifica următoarele grupe de principii active: antracenozide, cumarine, glicozide sterolice și triterpenice, prin reacții caracteristice agliconilor obținuți prin hidroliză.

Identificarea antracenozidelor: 3 ml extract eteric se aduce într-o eprubetă, se adaugă 1 ml amoniac 25 % (R) și se agită. Dacă soluția alcalină se colorează în roșu-vișiniu sînt prezenți emodolii (agliconii antracenozidelor).

Identificarea cumarinelor. 5 ml extract eteric se evaporă într-o capsulă de porțelan pe baia de apă (la nișă). Reziduul se dizolvă în 2 ml apă distilată fierbinte. După răcire soluția se împarte în 2 eprubete. Una din eprubete servește ca probă martor. În cealaltă eprubetă se adaugă 0,5 ml soluție de amoniac diluat (R). Ambele eprubete se examinează la lumina ultraviolettă filtrată.

Apariția unei fluorescențe (albastră, verde sau violetă) mai intensă la soluția alcalinizată indică prezența cumarinelor.

Prin reacția Feigl-Frehden-Anger se poate pune în evidență lactona hexaatomică din structura cumarinelor astfel: extractele apoase cercetate la U.V. se aduc într-o capsulă, se adaugă clorhidrat de hidroxilamină (3—5 picături soluție 0,5 N) și hidroxid de potasiu 10 % (R) pînă la pH = 8—9. Se concentrează pe baie de nisip. Reziduul se tratează cu acid clorhidric 10 % (R) pînă la pH = 3—4 și cu 1—2 pic. de soluție 3 % clorură ferică (R).

Prezența derivaților lactonici determină apariția unei colorații violetă-fugace.

Identificarea glicozidelor sterolice (cardiotonice, saponine)

Heterozidele cardiotonice. Pentru identificarea nucleului sterolic se face reacția Liebermann-Burchard descrisă la extractul eteric.

Pentru identificarea lactonei pentaatomice nesaturate caracteristică glicozidelor cardenolidice se efectuează reacția Kedde:

10 ml extract eteric se evaporă într-o capsulă pe baia de apă. Reziduul se dizolvă în 1—2 ml metanol, se adaugă 1—2 ml soluție alcoolică de hidroxid de potasiu 1N și 3—4 pic. de soluție 1 % de acid 3,5-dinitrobenzoic (R). Prin încălzire se obține o colorație violetă fugace.

În același scop se poate folosi reactivul Baljet (2,4,5-trinitrofenol în mediu alcalin), reactivul Legal (sodium nitroprusiat în mediu alcalin), reactivul Raymond (m-dinitrobenzen în mediu alcalin) care dau reacții de culoare.

Pentru partea glucidică se poate efectua reacția Keller-Kiliani (clorura ferică-acid acetic-acid sulfuric), reacția Pesetz (xanthidrol), care sînt caracteristice 2-dezoxiozelor.

Identificarea prin CSS (v. heterozide cardiotonice generalități).

Identificarea saponinelor sterolice și triterpenice. Pentru nucleul sterolic (triterpenic) se face reacția Liebermann-Burchard. În continuare se poate face testul Salkowski (cu acid sulfuric) pentru sterolii nesaturați. Apariția unei colorații roșie-vișinie la limita celor două lichide (inel) indică prezența sterolilor nesaturați.

Identificarea saponinelor se face prin proba de spumificare și proba de hemoliză, folosind soluția apoasă a reziduului extractului alcoolic nehidrolizat (vezi extractul apos).

Identificarea flavonozidelor. 5 ml extract eteric se evaporă într-o capsulă de porțelan pe baia de apă. Reziduul se dizolvă în 2 ml metanol 50°, la cald. Soluția de culoare galbenă se aduce într-o eprubetă, se adaugă puțină pulvere sau 2—3 bucăți de span de magneziu și 10 pic. de acid clorhidric conc. (R) (reacția Shibata). Apariția unei colorații roșii sau portocalii indică prezența agliconilor flavonozidelor. Culoarea roșie este caracteristică flavonolilor, iar culoarea portocalie flavonelor.

Identificarea flavonozidelor se poate face și în extractul alcoolic nehidrolizat : se evaporă extractul (3 ml) într-o capsulă pe baia de apă. Dacă reziduul este verde, se triturează de mai multe ori cu eter de petrol (3 × 12 ml) pentru extragerea clorofilei și rezinelor.

Reziduul astfel purificat se dizolvă în alcool metilic 50° (2 ml) și se face reacția Shibata.

Identificarea proantocianidolilor (leucoantocianilor). Într-o probă de 5 ml extract alcoolic 80% se adaugă acid clorhidric conc. (R) (0,5 ml) și se încălzește 5 minute. Dacă apare o culoare roșie-violet sînt prezenți proantocianidolii (leucoantocianii).

b) *Soluția apoasă acidă*

Identificarea antocianozidelor. Dacă soluția acidă are culoarea roșie, care la pH 7 trece în violet, iar în mediul alcalin în albastru sau verde, sînt prezente antocianozidele.

Tabelul 18 prezintă schematic mersul separării și identificării principalelor grupe de compuși naturali din extractul alcoolic.

C. Extractul apos

Produsul vegetal rămas de la extracția cu alcool, este uscat și extras cu apă distilată (50—100 ml) la cald, 15—20 minute. Extractul apos filtrat se concentrează la 50 ml.

Apa extrage din produsele vegetale următorii compuși chimici :

- glucide (oze, polioze, poliuronide)
- glicozide (heterozide)
- taninuri
- substanțe proteice
- alcaloizi săruri etc.

În general, în cazul cînd extracția cu etanol sau metanol a produsului vegetal a fost totală, în extractul apos nu mai pot fi identificați aceiași compuși chimici.

Extracția cu apă este preferată în cazul produselor verzi, deoarece nu extrage clorofila.

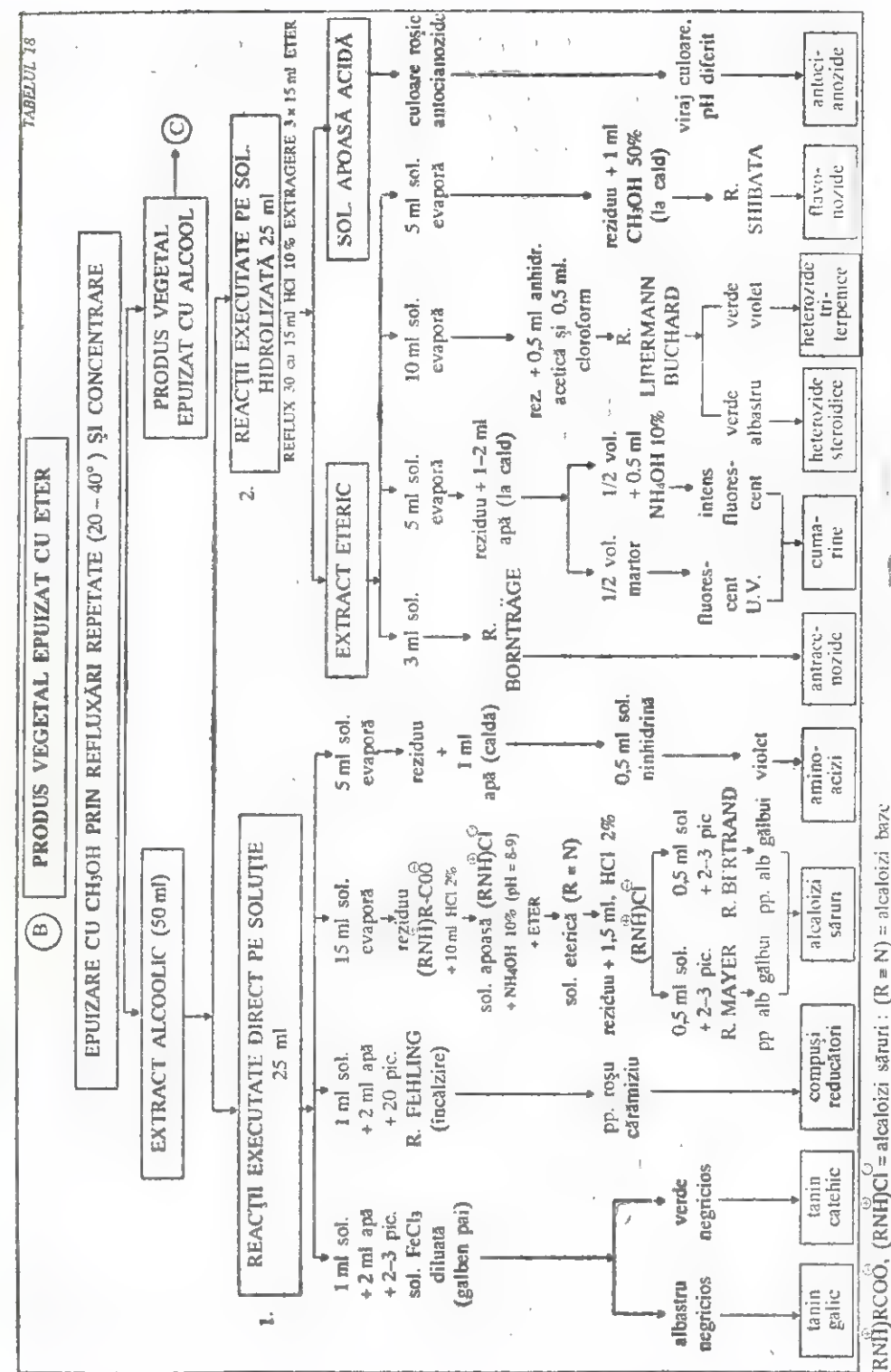
Principiile active extrase se identifică prin reacții specifice, folosind extractul apos ca atare și extractul apos hidrolizat.

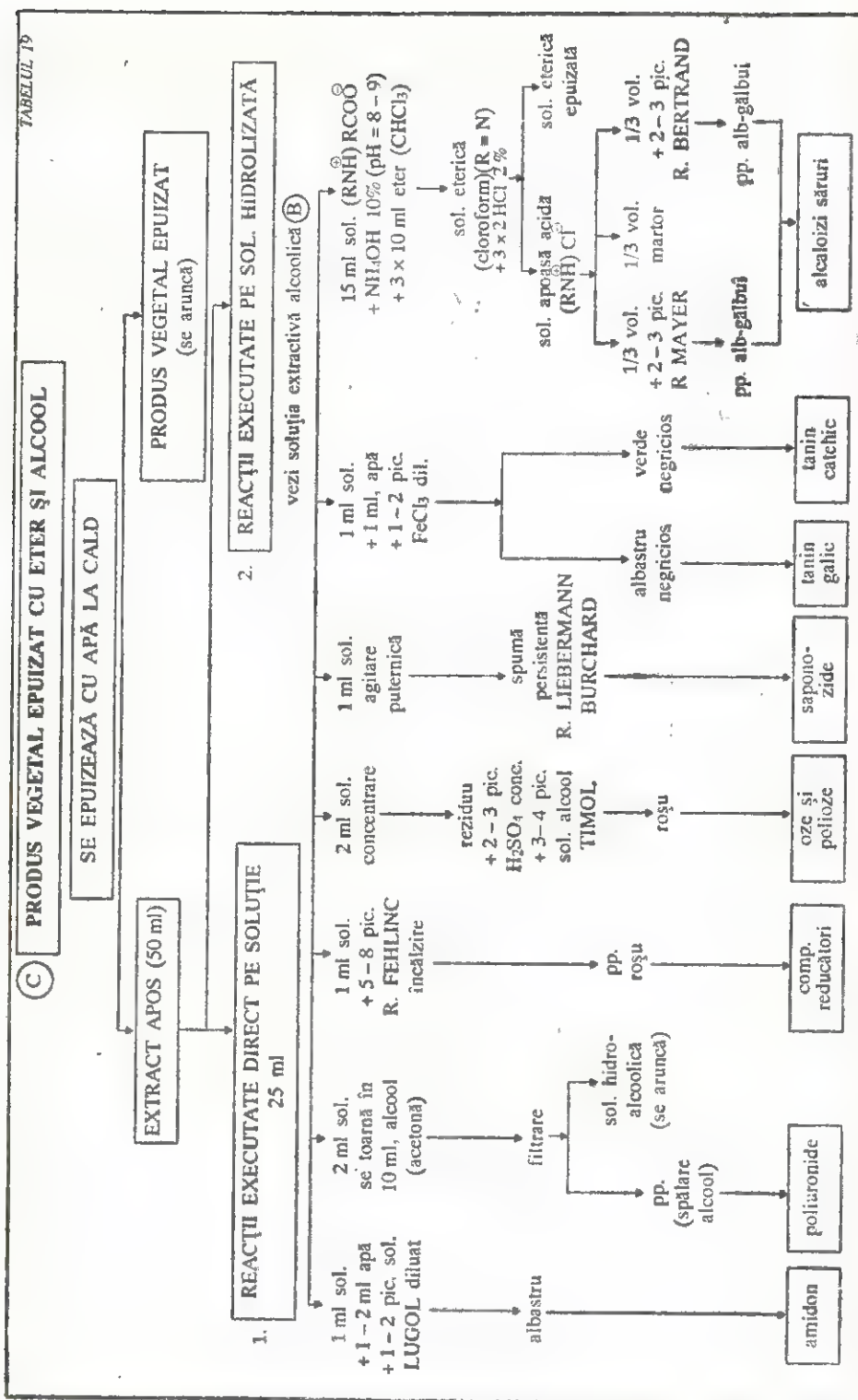
1) *Reacții efectuate în extractul apos*

Identificarea poliuronidelor (mucilagii, pectine și gume) 2 ml extract apos se toarnă în fir subțire într-o eprubetă cu 10 ml alcool sau acetonă. Dacă se formează un precipitat voluminos (floconos), acesta se separă prin filtrare sau centrifugare. Se spală cu alcool sau acetonă și se colorează cu un reactiv specific (hematoxilina, albastru de toluidină (R) etc.). Colorarea precipitatului în violet sau albastru indică prezența mucilagiilor (care sînt foarte răspîndite).

Identificarea compușilor reducători. Într-o eprubetă se aduc 1 ml extract apos, se adaugă 1 ml soluție Fehling (I + II) (R) și se încălzește la fierbere.

Apariția pe fundul eprubetei a unui precipitat roșu cărămiziu atestă prezența compusilor reducători.





Identificarea unor glucide (oze și polioze). 2 ml extract apos se evaporă într-o capsulă de porțelan. Reziduu se tratează cu 2-3 pic. de acid sulfuric conc. (R). După un repaus de 3-4 minute, se adaugă 3-4 pic. de soluție saturată de timol (R). Apariția unei colorații roșii indică prezența ozelor sau poliozelor.

1 ml extract apos obținut prin decantare se tratează cu reactiv Lugol (R) (1-3 pic.). Apariția unei colorații albastre, atestă prezența amidonului.

Identificarea saponinelor (saponozidelor)

a) Reacția Liebermann-Burchard (vezi extractul eteric A).

b) Test spumă: 1 ml extract apos se diluează cu 9 ml apă. 4 ml extract apos diluat, se aduce într-o eprubetă (Ø 1,5 cm) și se agită 15 secunde. Formarea unei coloane de spumă înaltă de minimum 1 cm și persistentă minimum 15 minute, ne indică prezumtiv prezența saponinelor.

c) În continuare se face proba de hemoliză prin metoda gelatin-sînge (R).

Dacă cele trei reacții sînt pozitive saponinele sînt prezente în produsul vegetal analizat.

Identificarea prin cromatografie CSS (v. saponine generalități).

Identificarea taninurilor. 1 ml extract apos adus într-o eprubetă se tratează cu 1-2 pic. clorură ferică 1% (R) diluată 1/10.

Apariția unei culori albastre indică prezența taninurilor galice, iar o colorație verde închis confirmă prezența taninurilor catehice.

În cazul unui amestec de taninuri galice și catehice se folosește reactivul Styassny (vezi extractul alcoolic).

Identificarea alcaolizilor săruri 15 ml extract apos se alcalinizează cu amoniac 10% (R) (pH = 8-10) și se extrage cu eter sau cloroform în pîlnia de separare de (3 x 15 ml). În continuare se aplică aceeași tehnică de lucru folosită pentru identificarea alcaolizilor în extractul alcoolic (B).

2) Reacții efectuate în extractul apos hidrolizat

Se procedează după tehnicile de lucru descrise la extractul alcoolic atît pentru hidroliza extractului apos cît și pentru identificarea: antracnozidelor, cumarinelor, glicozidelor sterolice și triterpenice, flavonozidelor și antocianozidelor. Aceste reacții se efectuează în cazul în care ele nu au fost pozitive în extractul alcoolic.

Tabelul 19 prezintă schematic metodele de identificare a compuşilor chimici solubili în apă.

Analiza compoziției chimice a produselor vegetale, după metodologia descrisă, conduce la rezultate orientative importante.

În cazul asocierii unor compuși care pot da suprapuneri de culori ce nu permit identificarea lor (exemplu derivații oximetilantrachinonici cu flavonele), se recurge la alte metode ca microsublimarea, dar mai ales la cele cromatografice.

5.1.5. Analiza cromatografică

Cromatografia este o micrometodă fizico-chimică de separare a substanțelor dintr-un amestec, bazată pe capacitatea de distribuție a acestora între o fază staționară și una mobilă.

După natura fazelor mobile metodele cromatografice se împart în cromatografie de lichide și cromatografie în faza gazoasă, iar după factorii fizico-chimici care stau la baza separării cromatografice se clasifică în cromatografie de adsorbție, cromatografie de repartitie, cromatografie chimică (prin schimbători de ioni, prin precipitare etc.).

a) *Cromatografia pe coloană* (CC) se folosește în mod curent pentru separarea principiilor active din extracte vegetale. În acest caz adsorbatul solid constituind faza staționară (oxid de aluminiu, silicagel, oxid de magneziu etc.) se aduce într-un tub de sticlă, de dimensiunile necesare, prevăzută în partea inferioară cu un robinet. Peste adsorbant se adaugă extractul vegetal care urmează a fi supus separării.

Separarea substanțelor se poate realiza, în general, prin:

— scoaterea coloanei de adsorbție din tub (după ce aceasta a fost irigată cu solventul în care s-a solubilizat extractul vegetal) și separarea în porțiunile corespunzătoare zonelor de adsorbție urmată de eluarea acestora cu solvenți adecvați;

— eluarea coloanei cromatografice cu amestecuri de solvenți în gradient de polaritate.

Fiecare fracțiune se colectează în vase separate; se evaporă și se identifică substanțele separate. Pentru o mai bună separare în unele cazuri fracțiunile colectate sînt recromatografiate. Această metodă de separare este folosită și în scopuri industriale.

b) *Cromatografia pe hîrtie* (CH)

După mecanismul de separare este o metodă cromatografică de repartitie.

— Faza staționară este constituită din hîrtie cromatografică (preparată din fibre de celuloză), de grosime și porozitate adecvată, îmbibată adecori cu apă, formamidă etc.

Tipurile de hîrtie mai folosite sînt Whatman 1, 2, 3, și 4, Schleicher-Schüll 2040 (a, b), 2043 (a, b), Archer Binzen, Munkell etc.

— Faza mobilă (developantul) este constituită dintr-un solvent sau amestec de solvenți. După sensul migrării fazei mobile, se deosebesc mai multe metode de analiză cromatografică (circulară, ascendentă, descendentă, unidimensională, bidimensională).

Hîrtia perfect întinsă se taie de-a lungul fibrelor în benzi de lățimi convenabile, după care se aleg camerele cromatografice de developare din sticlă, ermetic închise, prevăzute cu dispozitive de fixare a hîrtiei și cuvă pentru faza mobilă.

Modul de lucru: Saturarea atmosferei din camera cromatografică se face în principiu cu solvenții fazei mobile timp de 24 ore.

Pregătirea benzilor de hîrtie cromatografică diferă de la caz la caz.

În continuare se pregătesc extractele de cercetat și soluțiile etalon în concentrațiile prevăzute în tehnicile folosite. Aplicarea acestor soluții se face prin picurare cu ajutorul unei micropipete de 0,1 ml divizată în 0,001 ml

sau capilare de sticlă de anumite capacități (în cazul cromatografiei cantitative); startul se fixează la 5 cm (ascendentă) sau 10 cm (descendentă) de marginea benzii de hîrtie.

Distanța dintre punctele de aplicare 3—4 cm, iar la marginea laterală a hîrtiei de 2,5 cm.

Cantitatea de soluție pipetată este de 20—05 μ ml, iar diametrul spotului de cel mult 0,6 cm.

Hîrtia cromatografică astfel pregătită se introduce cu capătul la care este trasată linia de start în cuva cu developant din camera cromatografică, astfel ca lichidul să nu vină în contact cu spoturile. Dacă nu se precizează tehnica de developare, se va folosi cea ascendentă.

Developarea se face la o temperatură de 20°—25°C.

Cînd frontul fazei mobile a parcurs distanța prevăzută în tehnica de lucru, se scoate cromatograma, se înseamnă frontul solventului și se usucă la aer sau în etuvă la temperatura necesară, funcție de sistemul de solvenți folosit.

Identificarea spoturilor se face prin examinarea cromatogramei ca atare sau după tratare cu reactivii necesari, la lumina zilei sau în ultraviolet la $\lambda = 254$ nm și $\lambda = 365$ nm.

Pentru identificarea substanțelor se compară pe aceeași cromatogramă Rf-urile probei de analizat cu valorile Rf-urilor obținute la substanțele etalon folosite. De asemenea se ține seama de culoarea și forma spoturilor obținute și a substanțelor etalon.

$$R_f = \frac{\text{distanța dintre linia de start și centrul spotului}}{\text{distanța dintre linia de start și frontul de solvent trecînd prin centrul spotului}}$$

Cromatografia circulară pe hîrtie

Prin această metodă substanțele se separă în zone concentrice.

Se folosesc pătrate de hîrtie cu latura de 20 cm. Pe cele două diagonale la distanța de 1—1,5 cm de centru, se marchează patru puncte de start în care cu ajutorul unei micropipete, se aduc extractele de analizat și soluțiile substanțelor etalon.

Faza mobilă (solventul sau sistemul de solvenți) irigă cromatograma cu ajutorul unei meșe de vată care străbate hîrtia printr-un orificiu central, capătul fiind introdus în faza mobilă din cutia Petri ($\varnothing 16$ —18 cm).

Se acoperă cutia cu capacul ei. Developarea durează 1—2 ore. Cînd frontul de solvent ajunge la marginea cutiei (1,5—2 cm) se ridică capacul, se scoate cromatograma, se îndepărtează meșa, se notează frontul de solvent și se usucă la temperatura camerei.

În continuare se procedează ca în cazul cromatografiei ascendente sau descendente menționate anterior.

c) *Cromatografia pe strat subțire* (CSS)

Cromatografia pe strat subțire este o metodă prin care pot fi separate, identificate și determinate cantitativ sau semicantitativ serie de substanțe chimice dintr-un amestec, îndeosebi din extractele vegetale. Această metodă prezintă mari avantaje față de celelalte metode cromatografice dintre care menționăm următoarele:

— Posibilitatea de separare superioară cromatografiei pe hîrtie și coloană, datorată structurii adsorbanților, care prin suprafețele mari oferite, permit separarea și identificarea unor substanțe care se găsesc în cantități mici, în amestecul analizat.

— Simplitatea, rapiditatea (durata 15—60 min.) și universalitatea metodei (cromatografie de adsorbție, cromatografie de repartitie).

— Posibilitatea de analiză simultană a mai multor probe pe aceeași placă, inclusiv substanțele etalon.

— Reproducibilitatea rezultatelor în condiții de lucru standard.

— Posibilitatea de analiză cantitativă sau semicantitativă.

— Rezistență mecanică și chimică față de reactivi, în comparație cu cromatografia pe hîrtie etc.

Cromatografia pe strat subțire are o fază staționară constituită dintr-un strat de adsorbant (silicagel, oxid de aluminiu, kieselgur, silicat de magneziu, celuloză, poliamidă, sefadex etc.) cu sau fără liant (amidon, gips, carboximetil-celuloză etc.) aplicat pe o placă de sticlă și o fază mobilă formată din unul sau mai mulți solvenți.

Mecanismul de separare se bazează pe distribuția diferită a substanțelor unui amestec, între cele două faze, staționară și mobilă. Substanțele antrenate de faza mobilă sînt trecute prin faza staționară.

Viteza de migrare a substanțelor este dependentă de natura lor chimică, care influențează distribuția acestora în cele două faze. Cu cît o substanță este mai puțin adsorbită de faza staționară, viteza sa de migrare este mai mare, deci, și R_f -ul spotului este mare și invers.

În funcție de natura fazei staționare se determină tipul cromatografiei: de adsorbție (solid \rightleftharpoons lichid) sau de repartitie (lichid \rightleftharpoons solid).

Adsorbanții și lianții trebuie să îndeplinească anumite condiții de granulație și de puritate.

Developarea cromatoplăcilor are loc în camere de sticlă ermetic închise de diferite tipuri.

Cromatografia pe strat subțire, după direcția de migrare a solventului, poate fi ascendentă, descendentă, orizontală, bidimensională.

Modul de lucru: Pulberea de adsorbant se agită cu apa (1 g/2 ml) sau alt solvent prevăzut, într-un vas conic, timp de 1 min, după care se întinde în strat subțire pe plăci de sticlă de mărimi diferite (5 × 20 cm, 10 × 20 cm, 20 × 20 cm etc.), spălate în prealabil cu detergent și uscate cu alcool.

Există mai multe tipuri de dispozitive prin care se poate realiza un strat de adsorbant uniform și de o anumită grosime (de obicei 0,25 mm).

După întinderea stratului, plăcile se usucă la aer 30 minute, apoi se activează timp de 45—60 minute în etuvă la 110°C, după care se lasă să se răcească într-un exicator cu clorură de calciu anhidră.

Plăcile astfel pregătite se păstrează în exicator. Dacă păstrarea durează mai multe zile ele trebuie activate din nou în aceleași condițiuni.

Aplicarea soluțiilor de analizat se face cu ajutorul unei micropipete sau cu tuburi capilare de anumite capacități. Linia de start este situată la 2 cm de marginea plăcii, distanța dintre punctele de start trebuie să fie de cel puțin 1,5 cm, iar dintre punctele marginale și latura plăcii de 2 cm.

După aplicarea soluțiilor la start și evaporarea solventului, placa se introduce în camera de developare care conține faza mobilă formată din unul sau mai mulți solvenți (indicată de tehnică). Introducerea developantului (faza mobilă) se face cu cel puțin 30 minute înainte de cromatografiere. Pentru o mai bună saturare se pot căpuși 3 din pereții camerei cu o bandă de hîrtie îmbibată în developant. Se introduce placa astfel ca spoturile de la start să nu atingă suprafața developantului.

Developarea se face la temperatură constantă de 20—25°C. În condițiile în care developantul a parcurs distanța prevăzută în tehnică se scoate placa și se usucă la aer sau în etuvă, la o temperatură corespunzătoare, în funcție de solventul sau amestecul de solvenți utilizat.

Identificarea spoturilor se face cu reactivi specifici folosind același procedeu descris la cromatografia pe hîrtie.

La determinarea cantitativă sau semicantitativă a substanțelor cromatografiate sînt utilizați adsorbanți și solvenți cu un înalt grad de puritate.

Metodele folosite pentru determinarea cantitativă pot fi directe sau indirecte:

— metoda densitometrică care se bazează pe deplasarea cu o viteză constantă a cromatoplăcii între o sursă de lumină și o celulă fotoelectrică cuplată cu un înregistrator al atenuărilor de lumină. Curba obținută se compară cu curbele unor substanțe etalon;

— metoda măsurării suprafețelor la baza căreia stă relația de proporționalitate între suprafață și logaritmul concentrației substanței (este mai puțin exactă);

— metodele indirecte care se aplică după eluarea zonelor de pe stratul subțire, urmate de determinarea substanțelor prin metode chimice, fizico-chimice sau biologice;

d) *Cromatografia în fază gazoasă* (CG) (gaz-solid, gaz-lichid) necesită o aparatură de înaltă performanță cu ajutorul căreia se efectuează atât analize calitative cît și determinări cantitative a substanțelor dintr-un amestec

5.2. Determinarea purității

După identificarea produselor vegetale, prin metodele prezentate anterior urmează stabilirea purității acestora.

Determinarea purității se face conform normelor prevăzute de farmacopee, STR, CTR sau fișe tehnice care prevăd următoarele:

a) *Determinarea impurităților din plantă*

Aceste impurități pot fi constituite din părți din alte organe ale plantei producătoare sau produse degradate.

Adeseori odată cu recoltarea diverselor organe de plante care constituie produsele vegetale sînt recoltate și alte organe care nu conțin principii active.

Tot în această categorie intră produsele alterate (atacate de boli, insecte) sau degradate (fructe zdrobite, frunze brunificate etc.).

Normele de calitate prevăzute pentru fiecare produs vegetal privind anumite procentaje din aceste impurități sau exclud prezența lor.

b) *Determinarea corpurilor străine*

Aceleași norme prevăd sau exclud prezența în produsele vegetale a unor copruri străine (părți din alte plante, substanțe minerale, pământ, pietre etc.).

Normele existente prevăd prelevarea pentru determinarea impurităților și a copurilor străine din produse vegetale, a următoarelor cantități de probe de analizat:

— pentru semințe și fructe foarte mici (muștar)	2—5 g
— pentru alte semințe și fructe mici (anason, fenicul)	20 g
— pentru produse vegetale fragmentate	50 g
— pentru flori, frunze, ierburi, scoarțe	100 g

Impuritățile din plantă sau părți din alte plante și substanțe minerale (pământ, praf, nisip, pietricele), indicate în monografia produsului vegetal respectiv, se aleg cu o pensetă, se cântăresc separat, iar rezultatele se exprimă în procente.

5.3. Determinarea calității produselor vegetale

Determinarea calității produselor vegetale este o condiție absolut necesară pentru avizarea folosirii acestora în terapeutică sau ca materie primă în laboratoare galenice ori în industria farmaceutică.

5.3.1. Determinări preliminare

Stabilirea compoziției chimice, sub aspect calitativ și cantitativ, a unui produs vegetal este precedată de efectuarea unor probe preliminare, care prezintă o importantă valoare orientativă pentru investigațiile chimice ce urmează a fi aplicate.

— *Determinarea umidității*

După cum este cunoscut, gradul de umiditate al produselor vegetale trebuie să se încadreze în anumite limite care permit asigurarea conservării lor.

Cantitatea de apă din produse vegetale este influențată de mediul ambiant. Determinarea conținutului în apă se încadrează în analiza preliminară, deoarece cantitatea de reziduu uscat sau fix (masa vegetală rezultată din îndepărtarea la cca. 100°C a componentelor volatile) reprezintă o valoare de referință pentru alte date analitice cantitative. În materialul vegetal care nu conține compuși organici volatili (uleiuri, acizi, alcaloizi) apa reprezintă compusul volatil la 100°C. În aceste cazuri, prin urmare, determinarea reziduiului uscat este identică cu determinarea conținutului în apă.

Procedeele de determinare a conținutului în apă din produse vegetale sunt diferite. Materialul vegetal trebuie, în prealabil, mărunțit sau pulverizat.

a) *Uscarea la etuvă* (FR ed. a X-a)

Într-o fiolă de cântărire adusă la greutate constantă prin încălzire în etuvă (la aceeași temperatură la care urmează să se facă și uscarea), răci-

tă în exicator, se introduc 5—10 g din proba de analizat. În cazul în care se prevede și determinarea uleiurilor volatile, din pierderea totală se va scădea cantitatea în grame de ulei volatil determinat în prealabil. Diametrul fiolei se alege în așa fel încât cantitatea de material vegetal luat în lucru să nu formeze un strat mai gros de 5 mm.

Fiola cu conținut, dacă nu se precizează altfel în monografie, se menține 4 ore în etuvă la 100—105°C, se răcește în exicator, se închide și se cântărește. Se continuă uscarea câte 60 minute, răcirea în exicator și cântărirea, până la greutatea constantă. Pentru produsele grase se adaugă nisip, cântărit în prealabil, se amestecă cu o baghetă de sticlă, apoi se usucă la 100—105°C până la greutate constantă.

b) *Uscarea la vid* (sub presiunea redusă) (FR ed. a X-a)

În cazurile speciale, indicate pentru uscarea unor produse vegetale, în care unele principii active se alterează la temperatura de peste 100°C, se face la temperaturi mai scăzute, în etuve de vid.

c) *Uscarea în exicator* (FR ed. a IX-a)

În cazul substanțelor termolabile indicate în monografii, uscarea se face în exicatoare, în prezența unor substanțe deshidratante ca: H_2SO_4 , HP_2O_5 sau $CaCl_2$ anhidru. Fiola de cântărire cu substanța de analizat se menține în exicator 24 de ore și apoi se cântărește. Se menține în continuare și se cântărește din 6 în 6 ore până ajunge la greutate constantă.

d) *Antrenarea cu vapori de dizolvanți organici*

Principiul constă în extragerea apei prin antrenare cu vapori de solvenți organici nemiscibili, cu puncte de fierbere mai ridicate și determinarea cantității de apă separată din amestecul de lichide nemiscibile condensate.

Se aplică în cazul substanțelor moi, cum sînt grăsimile și uleiurile. Determinarea se execută într-un aparat adecvat (v. FR IX).

Se cântărește exact o cantitate de produs vegetal și se introduce în balonul uscat. Se adaugă 100 ml xilen sau toluen și câteva fragmente de porțelan poros.

Încălzirea se face pe baia de ulei sau la o sursă electrică. Distilarea se conduce la început cu o viteză de aproximativ 100 picături/min, apoi se mărește viteza de distilare la aproximativ 200 picături/min. Distilarea se continuă până ce volumul de apă separat rămîne constant.

Picăturile de apă, care eventual ar adera pe pereții refrigerentului, se antrenează într-o eprubetă gradată prin spălare cu 5 ml dizolvanț.

Antrenarea durează cel puțin 2 ore, se citește apoi volumul apei colectate în eprubetă și se raportează la sută.

d) *Determinarea cenușei*

Cenușa reprezintă substanțele anorganice dintr-un material vegetal. Raportul dintre compușii organici și anorganici poate constitui o valoare ce caracterizează un produs vegetal, deși convențională și reproductibilă numai în anumite condiții date.

Creuzetele folosite pentru determinarea cenușei trebuie să fie aduse la greutate constantă, prin încălzirea la aceeași temperatură la care se face determinarea reziduiului sau a cenușei.

Într-un creuzet de mărime convenabilă, cântărit în prealabil, se introduce cantitatea de produs vegetal pulverizat, indicat în monografie

și se cântărește exact. Dacă nu este indicată cantitatea se ia 1—2 g produs. Creuzetul se încălzește pe sită pînă la carbonizare, apoi se calcinează pînă la greutate constantă.

Dacă reziduul după răcire mai conține particule de cărbune se adaugă cîteva picături de perhidrol, acid azotic concentrat sau soluție concentrată de azotat de amoniu. Se încălzește pînă la evaporarea lichidului, apoi se calcinează pînă cînd reziduul devine alb sau colorat uniform.

Cenușa obținută după calcinare se tratează cu 2—3 ml acid clorhidric diluat (R). Creuzetul se acoperă cu o sticlă de ceas și se încălzește 10 minute pe baia de apă. Se adaugă 5 ml apă fierbinte cu care se spală și sticla de ceas, lichidul se filtrează printr-un filtru cantitativ, se aduce precipitatul pe filtru și se spală cu apă fierbinte, pînă cînd filtratul nu mai dă reacția pentru cloruri. Filtrul cu precipitatul se usucă la 105°C, se aduce în creuzetul inițial și se calcinează pînă la greutatea constantă.

Determinarea extractibilului

Extractibilul reprezintă cantitatea de constituenți chimici dintr-un produs vegetal, dizolvată într-un anumit solvent (alcool, apă, eter). În general se folosește extracția alcoolică. Este necesar a se specifica solventul utilizat precum și modul de lucru. În cele ce urmează vom prezenta procedeele utilizînd extracția la rece sau la cald, după caz.

— Extracția la rece: 5,000 g produs vegetal pulverizat (VI) sau cantitatea indicată în monografie, se tratează cu 50 g dizolvant (apă, alcool, eter), într-un flacon cu dop rodat, se agită 24 de ore și se filtrează. 10,00 g filtrat se evaporă la siccitate pe baia de apă, într-o fiolă de cântărire cu diametrul de 4 cm și înălțimea de 2 cm, în prealabil cântărită, se usucă 3 ore la 100—105°C, se răcește în exicator și se cântărește.

— Extracția la cald: 1,000 g produs vegetal pulverizat (VI) sau cantitatea indicată în monografie se tratează cu 50 g dizolvant (apă, alcool, eter), într-un balon cu dop rodat, cântărit în prealabil, se agită și se lasă în repaus 60 de minute. Se adaptează la balon un refrigerent cu reflux și se încălzește la fierbere 2 ore. După răcire se completează cu dizolvant la greutatea inițială și se filtrează. 10,00 g filtrat se evaporă la siccitate pe baia de apă, într-o fiolă de cântărire cu diametrul de 4 cm și înălțimea de 2 cm, în prealabil cântărită, se usucă 3 ore la 100—105°C, se răcește în exicator și se cântărește.

Cantitatea de substanțe extractivă se raportează la 100 g produs vegetal.

5.3.2. Determinarea cantitativă a principiilor active

Este faza finală și totodată hotărîtoare în determinarea calității produselor vegetale. Stabilirea conținutului în principii active se face prin metode chimice, fizice și biologice. Descrierea acestora urmează a fi prezentată la capitolele din partea specială.

5.3.3. Reactivi

Acid clorhidric HCl, gr.mol. 36,47

Soluție apoasă, care conține 35% acid clorhidric gaz.

Acid clorhidric 10%. 30 ml acid clorhidric 35% se diluează cu apă la 100 ml.

Acid clorhidric 2%. 20 ml acid clorhidric 10% se completează cu apă la 100 ml.

Acid sulfuric H₂SO₄, gr.mol. 98,08

Conține cel puțin 95% acid sulfuric. Densitatea 1,84—1,837.

Acid sulfuric diluat. Se determină concentrația acidului sulfuric și se diluează cu apă pentru a obține concentrația de 10%.

Albastru de toluidină. 0,2 g albastru de toluidină se dizolvă în 100 ml apă.

Amestec alcool-glicerină, 1:1. Se amestecă volume egale de alcool și glicerină.

Amidon soluție. 0,2 g amidon solubil se amestecă cu 0,0020 g iodură mercurică și 1,0 ml apă. Se adaugă amestecului 90 ml apă fierbinte și după răcire se completează cu apă la 100 ml; sau 1 g amidon solubil se dizolvă în 100 ml apă.

Amoniac 25% NH₄OH, gr.mol. 35,05.

Conține 25% amoniac gaz. Densitate 0,907—0,910

Amoniac diluat. Soluția care conține 10 g% amoniac gaz. (NH₃, gr. mol. 17,03).

Anhidridă acetică (CH₃CO)₂O, gr.mol. 102,09

Apă de Javel. 10 g carbonat de sodiu se dizolvă în 20 ml apă, se adaugă 5 g hipoclorit de calciu dizolvat în prealabil în 25 ml apă. După un repaus de cîteva zile se decantează lichidul limpede.

Carmin-alaunat soluție. Într-o soluție saturată de alaun feriamoniacal se dizolvă la cald carmin pînă la saturare. După răcire se adaugă o picătură de fenol sau un cristal de timol pentru conservare.

Cloralhidrat 80%. 80 g cloralhidrat se dizolvă la cald în 20 ml apă. Se completează cu apă la 100 ml.

Clorură ferică (III) 1%. 1 g clorură ferică (III) se dizolvă în 80 ml apă și se completează cu apă la 100 ml.

Clorură ferică (III) 3%. 3 g clorură ferică (III) se dizolvă în 80 ml apă și se completează cu apă la 100 ml.

Clorură de sodiu soluție saturată. 30 g clorură de sodiu se agită cu 70 ml apă, se lasă să stea 24 ore, agitînd din cînd în cînd și se filtrează.

Floroglucină 1% în alcool. 1 g floroglucină se dizolvă în 100 ml alcool. Se prepară la nevoie.

Gelatină 1%. 1 g gelatină, tăiată în fragmente mici, se dizolvă în 100 ml apă la cald. Se adaugă soluției 10 g clorură de sodiu.

Hematoxilină „Delafield”. Soluției de 40 g alaun amoniacal în 360 ml apă distilată se adaugă, în mici porțiuni, soluție de hematoxilină 4 g în 25 ml alcool, apoi se lasă să stea la aer și luminează timp de 8 zile. Se filtrează și se adaugă 200 ml din amestecul de alcool metilic și glicerină (1:1, v/v). Reactivul poate fi întrebuințat după cîteva zile.

Hidroxid de potasiu 5% sau 10%. 5 g sau 10 g hidroxid de potasiu, în prealabil spălat cu apă, se dizolvă în 80 ml apă proaspăt fiartă și răcită. Se completează cu apă la 100 ml. Se păstrează în flacoane cu dop de cauciuc.

Hidroxid de potasiu soluție alcoolică 0,5 N. Conține 28,0500 g KOH în 1000 ml. Preparare: soluția alcoolică se prepară cu alcool purificat (12 g hidroxid de potasiu se agită cu 1200 ml alcool, se fierbe 30 minute într-un balon cu refrigerent cu reflux, apoi alcoolul se distilă). 30 g hidroxid de potasiu se dizolvă în 20 ml apă și după răcire se completează la 1000 ml cu alcool purificat.

După 24 ore se decantează lichidul limpede. Factorul se stabilește înainte de întrebuințare, folosind o soluție titrată de acid clorhidric de aceeași normalitate; indicator fenoltaleina. Se păstrează în sticle colorate, cu dop de cauciuc.

Hidroxid de sodiu 8%. 8 g hidroxid de sodiu, în prealabil spălat cu apă, se dizolvă în 80 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se completează cu apă la 100 ml.

Hidroxid de sodiu 10%. 10 g hidroxid de sodiu, în prealabil spălat cu apă, se dizolvă în 80 ml apă proaspăt fiartă și răcită și se completează cu apă la 100 ml.

Masă gelatin-sînge. 10 g gelatină tăiată în fragmente mici se lasă să se îmbibe timp de 1—2 ore cu 100 ml soluție NaCl 9%. Se încălzește apoi pe baia de apă la 40°C pînă la completa dizolvare a gelatinei. La nevoie se filtrează prin tifon. Se adaugă 3% sînge defibrinat. Cînd se urmărește obținerea unui amestec gelatin sînge tamponat, 6—10 g gelatină se îmbibă în 100 ml apă și după fluidificare se adaugă 0,7 g NaCl și 0,6 g fosfat disodic sicc.

Se va prepara la nevoie, păstrîndu-se la frigider. Se pot adăuga și conservanți (nipagin, nipasol etc.).

Reactiv Bertrand (reactiv silicowolframic). 5 g acid silicowolframic se dizolvă în 80 ml apă, se adaugă, 0,1 ml acid clorhidric 10% și se completează cu apă la 100 ml.

Reactiv Carr-Price (clorură de stibiu III). 25,0 g clorură de stibiu (III) se dizolvă în 75 g cloroform sau tetraclorură de carbon (cloroformul nu trebuie să conțină alcool. Se va purifica prin trecerea pe coloană de oxid de aluminiu activat).

Se mai poate prepara: 27,0 g clorură de stibiu (III) se dizolvă în 100 ml cloroform (lipsit de etanol) prin încălzire la 40—50°C. După adăugarea de 5—10 g sulfat de sodiu anhidru, soluția se lasă 20 minute în repaus agitînd de mai multe ori.

Soluția se prepară la nevoie.

Reactiv Dragendorff. 0,85 g azotat bazic de bismut se dizolvă într-un amestec din 40 ml apă și 10 ml acid acetic, se adaugă 8 g iodură de potasiu dizolvată în 20 ml apă și se omogenizează. Soluția astfel obținută se păstrează în flacoane colorate 2—3 luni.

Soluția de pulverizat cromatograme se prepară la nevoie din 1 ml soluție și 10 ml amestec preparat din 100 ml apă și 20 ml acid acetic.

Reactiv Fehling (soluție cupro-alcalină). Se amestecă la nevoie, volume egale din următoarele soluții:

I. 34,66 g sulfat de cupru (II) se dizolvă în 200 ml apă și se completează la 500 ml;

II. 173 g tartrat de potasiu și sodiu și 100 g hidroxid de sodiu se dizolvă în 300 ml apă și după răcire se completează cu apă la 500 ml.

Reactiv Kedde. 1,00 g acid 3,5-dinitrobenzoic se dizolvă în 100 ml etanol. Se prepară la nevoie.

Reactiv Mayer. 1,35 g clorură de mercur (II) se dizolvă în 60 ml apă, se adaugă 5 g iodură de potasiu dizolvată în 10 ml apă și se completează la 100 ml.

Reactiv Steinmetz. 45 g cloral hidrat, 4 g alaun feriamoniacal și 10 ml apă se introduc într-un balon prevăzut cu refrigerent ascendent și se încălzesc la fierbere, timp de cîteva minute. Soluția se filtrează prin vată; 1 g sulfat de anilină se dizolvă la cald în 15 ml apă distilată, 0,40 g iod se dizolvă în 45 ml alcool.

Se amestecă aceste 3 soluții răcite, apoi se adaugă 30 ml glicerină și la sfîrșit, 0,10 g roșu Sudan III. Se amestecă ușor și se lasă în contact timp de 24 ore agitînd din cînd în cînd. Se filtrează. Reactivul se păstrează în sticlă cafenie, bine închisă.

Reactiv Styassny. Amestec de acid clorhidric și formaldehidă (1:2).

Soluție Lugol (iodură de potasiu 1%). 1,0 g iodură de potasiu se dizolvă în 100 ml apă. În această soluție se dizolvă apoi 0,5 g iod.

Sudan III soluție. 0,1 g Sudan III se dizolvă în 5 ml alcool și se adaugă 5 ml glicerină.

Se mai poate prepara: 0,10 g Sufan III se dizolvă în 100 ml soluție apoasă de cloral hidrat 50%, sau

0,30 g Sudan III se dizolvă în 10 ml alcool 90° și se adaugă 90 ml acid acetic.

Sulfat de sodiu anhidru. Sulfatul de sodiu cristalizat se întinde în strat subțire și se usucă mai întîi la temperatură normală apoi la 40—50° pînă cînd pierde aproximativ 50% din greutatea inițială apoi se usucă la 130°C sau se calcinează la greutate constantă.

Tinctura Alkannae. 20 g rădăcină pulverizată de alcana se epuizează cu eter etilic. Soluția eterică se concentrează la sîcitate, iar reziduul se ia cu 10 ml acid acetic la cald. Soluția acetică se diluează cu alcool 50° la 100 ml. Se filtrează după o zi de repaus.

Vanilină în acid sulfuric. 0,50 g sau 0,20 g vanilină se dizolvă în 100 ml acid sulfuric. Se va prepara la nevoie.

Verde de iod soluție 1%. 1 g verde de iod se dizolvă în 100 ml apă. Se adaugă o picătură de fenol sau un cristal de timol pentru conservare.

6. FAZELE PRINCIPALE PENTRU OBTINEREA ȘI INTRODUCEREA IN TERAPEUTICĂ A UNUI MEDICAMENT DE ORIGINE VEGETALĂ

Realizarea și introducerea unui nou medicament vegetal în terapeutică necesită efectuarea unor studii complexe bazate pe colaborări între diverși specialiști din domeniile: științelor farmaceutice, agronomice, biologice, chimice și medicale.

În alegerea materialului de cercetat date importante ne furnizează practica medicinei populare și cercetările de chemotaxonomie.

Se va acorda prioritate plantelor din flora spontană care se găsesc în cantități necesare stabilite prin lucrările de cartare.

După precizarea poziției sistematice a speciei selecționate se urmărește testarea valorii ei terapeutice. În acest scop se realizează extracte apoase sau hidroalcoolice care sînt testate farmacodinamic. Dacă în urma screeningului efectuat se constată prezența unei acțiuni farmacodinamice certe, se determină gradul de toxicitate și se trece la stabilirea compoziției chimice cu ajutorul metodelor de analiză prezentate anterior.

Odată cunoscute importantele grupe de principii active din produsul vegetal se stabilește compusul farmacodinamic activ și se dozează. În continuare se extrage substanța activă pură sau se obține un extract purificat și se verifică acțiunea farmacodinamică, toxicitatea, efectele teratogene, cancerigenitatea etc., apoi se stabilesc:

- constantele fizico-chimice
- pentru principii active structura chimică
- metodologia de control fizico-chimic și
- se testează biologic.

Cu substanța activă izolată sau cu fitocomplexul obținut din produsul vegetal se elaborează cea mai adecvată formă farmaceutică de administrare pentru care se stabilește metodologia de testare microbiologică și control fizico-chimic. Asupra produsului farmaceutic realizat se fac cercetări de stabilitate și de biodisponibilitate.

Urmează transpunerea metodei de extracție și condiționare la scară pilot și apoi stabilirea tehnologiei de industrializare.

Produsul farmaceutic realizat la scară pilot, în urma cercetărilor farmacologice preclinice (farmacodinamice și toxicologice) este supus unei largi

experimentări clinice pentru cunoașterea proprietăților farmacologice la om și a indicațiilor terapeutice.

Pe baza rezultatelor verificărilor și experimentărilor făcute, se acordă avizul de fabricație. Produsul farmaceutic se realizează la scară industrială și se difuzează ca medicament prin rețeaua farmaceutică.

Pentru asigurarea unui produs vegetal uniform și de calitate, în cantități programate de industria farmaceutică, se întreprind cercetări pentru introducerea în culturi a plantei respective.

Subliniem că cercetarea științifică a produselor vegetale destinate introducerii în terapeutică este mult mai complexă. Ea are implicații multiple începând cu aspectele de folosire rațională a resurselor naturale, continuându-se cu cele de agrobiologie și agrotehnică a speciilor cultivate, aspecte legate de studiile fitochimice, microbiologice și farmacologice ale principiilor active sau extractelor concentrate obținute.

Un rol deosebit revine cercetării științifice în găsirea celor mai potrivite forme farmaceutice care să asigure stabilitatea medicamentului respectiv și o bună biodisponibilitate. La fel de importante sînt și cercetările pentru elaborarea și îmbunătățirea controlului calitativ, chimic și farmacodinamic, al formelor farmaceutice condiționate.

Bibliografie

Ciulei I. Methodology for Analysis of Vegetable Drugs. Ed. M. I. Ch., București, 1982.

II. FARMACOGNOZIE SPECIALĂ

1. GLUCIDE

Glucidele reprezintă o clasă de compuși ternari, foarte răspândiți în natură și de o deosebită importanță biologică. Ele se formează în cursul procesului de fotosinteză și suferă în organismul viu numeroase transformări și degradări.

Compușii cei mai simplii, ozele, au fost caracterizați ca polihidroxialdehide sau polihidroxicetone cu gruparea carbonilică transformată într-un hidroxil glicozidic (cu proprietăți deosebite) printr-o combinație de tip semiacetalic, cu formarea unui heterociclu (furanic sau piranic).

Aceste substanțe, au fost cunoscute în trecut sub denumirea improprie de hidrați de carbon, datorită faptului că în molecula lor raportul dintre C/H_2O este de 1 : 1. De exemplu, în cazul glucozei, $C_6H_{12}O_6$ care poate fi scrisă și $C_6(H_2O)_6$, însă acest raport nu are nici o legătură cu proprietățile acestei substanțe.

Dacă denumirea de hidrați de carbon nu este corespunzătoare, nici denumirea actuală, de glucide, nu este adecvată, deoarece numeroși compuși glucidici sînt lipsiți de gustul dulce. Totuși, conform convențiilor internaționale în vigoare privind nomenclatura în chimia organică, denumirea de glucide este unanim acceptată, în locul celei de hidrați de carbon.

Răspîndirea. Organismul vegetal conține glucide în proporție de aproximativ 50 %, din substanța uscată.

Regnul animal este mult mai sărac decît cel vegetal în ceea ce privește diversitatea structurilor glucidice. Ele sînt absolut necesare vieții, în regnul vegetal participînd la alcătuirea scheletului plantelor, constituind atît principii imediate cît și substanțe de rezervă. Datorită acestor funcții, glucidele se găsesc în toți reprezentanții lumii vegetale fără excepție, cu preponderență la plantele superioare, la bacterii și ciuperci fiind mai puțin abundente.

Glucidele se găsesc în toate organele plantelor, în cantități mai mari în organele de rezervă.

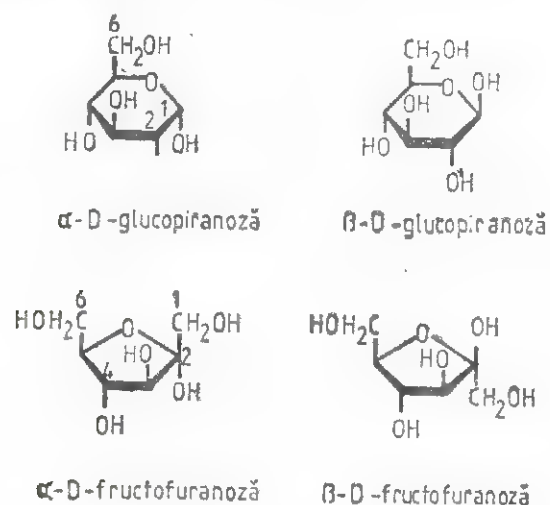
Biogeneza. Glucidele își au originea în ciclul fotosintezei, care a fost prezentat la capitolul general de biosinteze.

Structură chimică, clasificare. Glucidele pot fi împărțite în oze simple și ozide, dependent de numărul monomerilor (monoholozi, oze, monozaharide) din molecula lor, precum și în funcție de natura grupărilor funcționale din constituția acestora.

Structura ozelor depinde de numărul de atomi de carbon conținuți în catenă și de natura funcțiilor grefate. Catenă din atomii de carbon este

de obicei lineară, cunoscându-se doar câteva cazuri de oze ramificate. Funcțiile grefate pe catenă sînt, în general, alcooli secundari și primari, însăși glucidele fiind niște polioli. Funcția specifică este însă gruparea carbonil și după cum aceasta este o aldehydă sau cetonă, corpii respectivi poartă denumirea de aldaze sau cetoze.

Comportarea funcțiilor carbonil este în schimb mai puțin simplă deoarece unul din hidroxilii secundari formează un semiacetal ciclic (lactol), printr-o adădire intramoleculară, cu formarea unui heterociclu piran sau furan. (Fig. 205)



(formule în transcripție Haworth)

Fig. 205 — Formulele Fischer și Haworth ale glucozei și fructozei; Structurile piranozice ale glucozei și fructozei

În felul acesta, carbonul 1 sau 2 (după natura funcției carbonil) devine asimetric și după orientarea sterică a hidroxilului, ce a luat naștere în urma formării acetalului, generează două feluri de izomeri: α și β .

În fenomenul de mutarotație formele α pot trece în forme β , însă aceasta se petrece cu deschiderea ciclului lactonic prin intermediul forme carbonilice.

Formele ciclice au o anumită orientare după cum sînt piranozice sau furanozice.

De asemenea, după orientarea în spațiu a hidroxilului de la C₅, ozele prezintă două serii sterice: D și L.

În natură se găsesc numai formele seriei D și foarte rar cele ale seriei L. În sfîrșit, după orientarea celorlalți hidroxili ia naștere toată gama de oze cunoscute.

Hidroxilul care se formează în urma acetalizării funcției carbonil, denumit și „hidroxil glicozidic”, are proprietăți speciale. El poate să formeze cu alți alcooli, combinații eterice, α și β , care poartă denumirea de glicozide. Sub această formă, glicozidele rămîn în forma anomeră respectivă, hidroxilul glicozidic pierzîndu-și mobilitatea iar combinațiile respective nemaiprezentînd fenomenul mutarotației. De asemenea, glicozidele

formate nu mai sînt reducătoare. Pot exista trei tipuri de combinații după natura hidroxililor glicozidici ce se esterifică. Aceste tipuri de combinații glicozidice sînt: $\alpha - \alpha$, $\beta - \beta$; $\alpha - \beta$.

Dacă unul din hidroxilii ce intră în legătură glicozidică nu este OH glicozidic, atunci combinația rezultată este reducătoare, deoarece celălalt OH glicozidic, rămas liber, își păstrează proprietățile inițiale.

Prin glicozidări succesive, între oze, iau naștere polimeri de la $n = 2$ la $n = \infty$ conducînd la multitudinea de glucide din natură, fiecare cu caracterele lor α - sau β -glicozidice.

Dacă polimerii glucidici formați din 2--10 monomeri sînt considerați ca făcînd parte din grupa oligoholozidelor (oligozaharide), produșii care la hidroliză furnizează mai mult de 10 astfel de unități sînt clasificați ca poliholozide. Dar poliholozidele (denumite și polizaharide sau coloizi ozogeni) pot fi, la rîndul lor, omogene sau mixte. Această subîmpărțire se referă la proprietatea primelor de a furniza, la hidroliză numai oze sau structuri așa numite repetitive, la baza cărora se află o unitate glucidică nemodificată, în timp ce poliholozidele mixte (poliuronide) furnizează, în aceleași condiții, pe lîngă molecule de oze și acizi uronici.

În timp ce poliuronidele diferă de oligozide prin structură și proprietăți, fapt ce ne determină a le trata ca un grup de substanțe aparte, poliholozidele omogene, ca polimeri ai unor oze, vor fi discutate împreună cu acestea.

Clasificarea. În funcție de numărul atomilor de carbon din catenă, precum și de numărul și natura ozelor din componența polimerilor, glucidele pot fi clasificate după cum reiese din fig. 206.

Proprietăți fizico-chimice. Ozele (pentozele și hexozele) sînt substanțe solide, incolore, cristalizate, inodore, cu gust dulce. Sînt ușor solubile în apă, greu solubile în etanol, mai solubile în metanol, piridină și dioxan, insolubile în eter, cloroform și hidrocarburi. Datorită prezenței carbonilor asimetrici din molecula lor, sînt optic active.

Oligozidele prezintă în general aceleași proprietăți.

Poliholozidele (polimeri cu greutate moleculară mare) sînt substanțe solide, amorfе, care dau cu apa soluții coloidale, fiind practic insolubile în solvenții organici apolari.

Ozele, prin reducere se transformă în alcoolii corespunzători. Sub acțiunea agenților oxidanți moderați, aldazele conduc la acizi aldonici (cu același număr de carboni); în cazul folosirii unor oxidanți puternici se transformă în acizi bibazici (acizi zaharici). Prin oxidarea cetozele se obțin acizi cu un număr mai mic de carboni.

În mediu slab alcalin se izomerizează iar sub acțiunea alcaliilor puternici suferă modificări mai profunde mergînd pînă la scindarea hexozelor în trioze.

Prin tratarea cu acizi minerali la cald ozele se transformă în furfural sau derivați ai acestuia.

Ozele au proprietăți reducătoare care se folosesc la identificarea lor.

Reacții de identificare

— Reacția Fehling: hidroxidul cupric din complexul cupro-tartric este redus la oxid cupros (vezi fig. 207).

— Soluția amoniacală de AgNO₃ este redusă la argint metalic (oglin-da de argint, reacția Tollens).



Pentru identificare se utilizează cu bune rezultate cromatografia pe hîrtie sau strat subțire de celuloză (mai rar de silicagel) eluarea făcîndu-se cu:



Dintre metodele generale, se va descrie metoda de dozare Ionescu-Matiu precum și o metodă cromatografică.

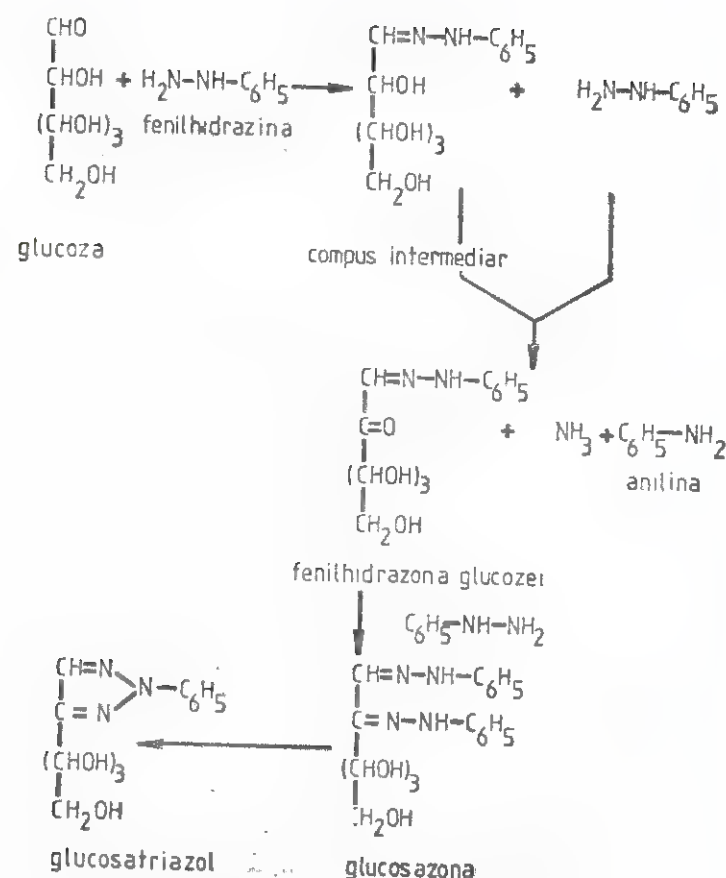


Fig. 208 — Reacția glucozei cu fenilhidrazina

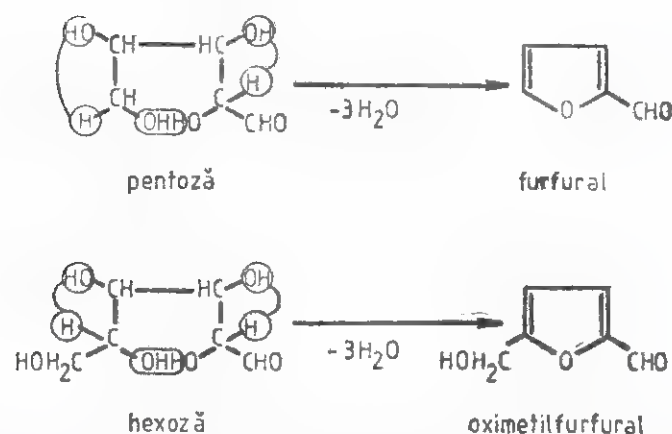


Fig. 209 — Deshidratarea ozelor la tratarea cu acid sulfuric concentrat

Fenolii utilizați în reacțiile de identificare ale furfuralului rezultat prin deshidratarea ozelor

Denumirea reacției	Fenolul utilizat	Colorația obținută
Molisch	timol	roșu
Tollens	orcina	violet
Selivanov	rezorcina	roșu
	floroglucina	roz
	α -naftol	roz-violet

a. *Metoda fericianică Ionescu* — *Matiu* constă în reducerea unei cantități de soluție titrată de fericianură de potasiu, cu ajutorul soluției de analizat. Sfârșitul reacției este indicat de prezența în mediu a acidului picric, ca indicator, care, în urma reducerii de către oză, trece în acid picramic de culoare roșie.

Din cantitatea de fericianură redusă se calculează apoi cantitatea de oză reducătoare.

b. *Metoda cromatografică pe hîrtie*, realizează o separare a ozelor prin aromatoğrafie pe hîrtie, cromatograma revelîndu-se cu azotat de argint tmoniacal. Spoturile brune obținute se planimetrează (sau se densitometrează).

O altă posibilitate constă în eluția spoturilor cu un solvent apropiat de pe cromatogramă, după ce în prealabil le-am localizat prin revelare pe o cromatogramă martor și fotometrarea după realizarea unei reacții de culoare. De predilecție se folosește tratarea eluatelor cu TTC în soluție alcalină, cînd se obține o colorație roșie ca urmare a formării roșului de formazan. Pentru efectuarea reacției de culoare se mai pot utiliza arsenomolibdatul de amoniu, sărurile de cupru, benzidina în mediu de acid acetic sau, pentru cetoze, asocierea sărurilor de cupru cu rezorcinol.

O altă metodă folosește colorația pe care furfuralul, obținut prin deshidratarea ozelor în prezența acizilor minerali, o dă cu antrona. Fotometrarea amestecului de reacție, de culoare albastră-verde, se face la $\lambda = 620 \text{ nm}$.

Preparare. În general, glucidele, dacă nu sînt polimeri foarte înalți, pot fi extrase din materialul vegetal cu apă caldă sau rece, după gradul de solubilitate. Extractul este supus, în continuare, unor operații de decanare, concentrare și ristalizare.

În cazuri speciale se aplică metode specifice pentru obținerea unei anumite oze sau ozide, ținînd totodată seama și de posibilitățile materialului vegetal ce constituie materia primă.

Acțiune terapeutică și întrebuințări. În funcție de specificul fiecărui compus glucidele pot avea diverse proprietăți farmacodinamice care vor fi studiate la produsele vegetale respective.

În general, ozele sînt energetice, în timp ce poliholozidele omogene sînt emoliente sau topice; colizii ozogeni de tip poliuronide au proprietăți laxative, emoliente și topice.

1.1. Oze și derivați

Dintre oze, în terapeutică se utilizează în scop diagnostic sau medicamentos xiloza, glucoza, galactoză.

D(+)-xiloza se folosește în scop diagnostic; fiind eliminată la ingerare aproape total nemodificată, prin urină, se utilizează pentru controlul resorbției la nivelul intestinului subțire.

D(+)-galactoză este utilizată în explorarea funcției hepatice, putînd fi izomerizată la glucoză doar de un ficat sănătos. Eliminarea galactozei prin urină indică, în consecință, o alterare hepatică.

D(+)-glucoza este utilizată ca energizant în efort, iar sub forma soluției 5% în perfuzii pentru hrănirea parenterală, pentru tratarea șocului hipoglicemic datorat supradozării de insulină sau după operații. Soluții 20–40% de glucoză se administrează i.v. în osmoterapia edemului cerebral și pulmonar; în combinație cu digitalice se folosește în tratamentul anginei pectorale și a insuficienței cardiace. Este folosită ca edulcorant și adjuvant farmaceutic; este mai puțin dulce decât zaharoza.

D(+)-fructoză se utilizează asemănător glucozei; este folosită ca hepatoprotector (fiind mai ușor metabolizată de ficatul lezat decât glucoza) în tratamentul intoxicațiilor hepatice, comă hepatică, comă alcoolică, hipoglicemie. În hrana diabeticilor este folosită ca edulcorant, metabolizarea sa nefiind legată de aportul de insulină. Fructoză și sorbitolul, introduse în hrana diabeticilor, se scad din rația de pâine admisă zilnic (unități pâine). Are un gust mai dulce decât al zaharozei.

* * *

Cu toate că poliolii nu fac parte din grupul glucidelor, datorită faptului că industrial se obțin prin reducerea ozelor corespunzătoare, vom prezenta, pe scurt, trei dintre aceștia, folosiți în terapeutică.

D(–)-manitol, poliol foarte răspîndit la alge și ciuperci precum și la plante superioare aparținînd mai ales familiilor *Scrophulariaceae* și *Oleaceae*. Intră în proporție de 90% în constituția manei. Administrat pe cale orală, este foarte puțin resorbit, în schimb, acționează ca laxativ blînd datorită calităților de agent osmotice. Ca laxativ se administrează în doze de 15 g odată pînă la de trei ori pe zi.

Cantitatea de manitol care, totuși se resoarbe, se elimină aproape integral prin urină, din care cauză se mai folosește și în scop diagnostic, în explorarea funcției renale.

Sub forma soluției perfuzabile, manitolul se prescrie atunci cînd se urmărește mobilizarea lichidului și eliminarea rapidă și masivă a acestuia, în edem cerebral sau pulmonar precum și ca diuretic puternic, în scopul evitării apariției blocajului renal (în cazuri de șoc) respectiv, cînd se impune eliminarea rapidă din organism a unor substanțe toxice.

Din punct de vedere farmacocinetic, manitolul nu este metabolizat în organism, el regăsindu-se intact în filtratul glomerular. La nivel renal, manitolul antrenează apa, osmotic. Nu influențează resorbția sodiului la nivelul tubilor distali, urina eliminată nefiind bogată în clorură de sodiu. Cu toate acestea, prin volumul de urină eliminat la perfuzare cu soluție de manitol, cantitatea de sodiu total eliminat este mai mare decât normal. Pentru realizarea unei diureze convenabile, se folosește soluția de manitol 10%, cantitatea de soluție perfuzată în decurs de 6 ore fiind de 200–500 ml, dependent de efectul dorit. Singurele contraindicații: anuria și decompensarea cardiacă.

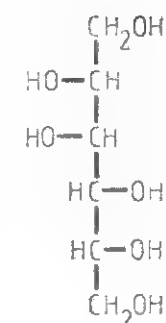
D(–)-sorbitolul, existent în proporție de pînă la 10% în fructele de *Sorbus aucuparia* și *Crataegus oxyacantha*, se găsește și în fructele de *Rosa-ceae*, cireșe, vișine, prune.

În organismul uman, sorbitolul este metabolizat la fructoză, din care cauză servește ca edulcorant, în hrana diabeticilor. Fiind mai stabil ca glucoza și fructoză, este preferat pentru obținerea soluțiilor perfuzabile; în plus, nu influențează negativ stabilitatea aminoacizilor, astfel încît, la nevoie, i se pot asocia și aminoacizi diverși.

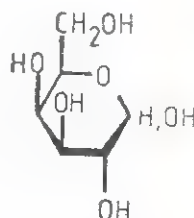
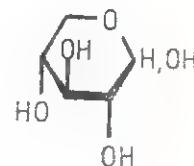
Ca laxativ ușor, sorbitolul se administrează în doze de 20–30 g. Poate înlocui cu succes glicerina în supozitoare laxative sau microclisme, fiind folosit cu precădere în pediatrie, declanșînd în mod reflex procesul de defecare.

D-xilitolul are un gust dulce aproximativ egal cu al zaharozei. Se obține la prelucrarea lemnului, dar se prepară industrial mai ales prin reducerea xilozei. Este considerat, la ora actuală, a fi edulcorantul cel mai convenabil pentru diabetici. Administrarea sa pe cale bucală nu duce nici la diabetici, nici la omul sănătos la modificări ale glicemiei.

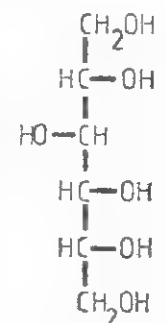
Xilitolul, sorbitolul și sorboza nu sînt degradate de enzimele bucale, astfel încît preparatele ce le conțin sînt considerate a nu genera carii dentare. Xilitolul reprezintă din acest motiv un edulcorant folosit de fabricanții de gumă de mestecat negeneratoare de carii.



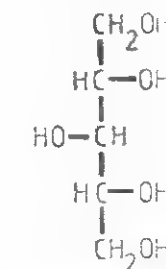
D(–)-
-manitol



D-xiloza; *D*-galactoză



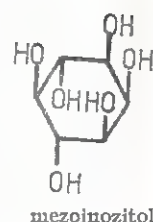
D(–)-sorbitol



D-xilitol

Mezoinozitolul răspândit în regnul vegetal în stare liberă sau sub forma esterului hexafosforic (acid fitic) apare combinat cu ioni de calciu și magneziu. Pentru organismul uman reprezintă o vitamină, după unii cercetători avînd rolul de agent de transport pentru lipide.

Se administrează în doze de 0,5–1 g de trei ori pe zi, mai ales în perioade de efort fizic sau intelectual.



Bibliografie

1. MISRA L. N., HUSAIN A. — *Planta Medica* 1987, 4, 379.
2. OGATA C., HATADA M., TOMLINSON G., SHIN W. C., KIM S. H. — *Nature* 1987, 328 (6132), 739.
3. CONSTANTINESCU D. G., HAȚIEGANU E. — *Biologia moleculară a celulei vegetale*, Edit. medicală, București, 1983.
4. HANSEL R., HAAS H. — *Therapie mit Phytopharmaka*, Springer Verlag Berlin, 1983.
5. GUNAHERATH G. M. K. B., GUNATILAKA A. A. L., SULTANBAWA M. U. S. — *J. Natural Prod.*, 1982, 45 (2), 140.
6. SOEJARTO D. D., KINGHORN A. D., FARNSWORTH N. R. — *J. Natural Prod.*, 1982, 45 (5), 590.
7. KARLSON P. — *Kurzes Lehrbuch der Biochimie für Mediziner und Naturwissenschaftler*, Thieme Verlag, Stuttgart, ed. XI, 1980.
8. ZELITCH I. — *CEN, News*, 1979, 57 (6), 28.
9. GOTO T. — *Sugars (carbohydrates)*, *Natural Products Chemistry*, ed. K. Nakanishi, Goto T., Ho S., Natori S., Nozoe S., Academic Press New York, vol. II, 1975.
10. BARRY J. M., BARRY E. M. — *Elements de biochimie structurale*, Ed. Masson, Paris, 1971.

1.1.1. Manna (Mana)

Mana reprezintă sucul concretizat la contactul cu aerul, obținut prin incizarea scoarțelor arborelui *Fraxinus ornus*, popular denumit mojdrean (*Oleaceae*).

În unele zone, în lipsa acestei specii, se obține o mană de calitate inferioară prin incizarea scoarțelor de *Fraxinus excelsior* și *Fraxinus angustifolia*.

Fraxinus ornus este o specie originară din regiunea mediteraneană, care rareori crește spontan în alte zone ale Europei. La noi crește spontan în sudul Dobrogei iar în Calabria și Sicilia se cultivă pe suprafețe întinse, irigate. Exploatarea arborilor în scopul obținerii manei se face începînd din al optulea an de vegetație și durează aproximativ 12 ani, de la un arbore obținîndu-se într-un singur sezon 500–2000 g mană.

Annual se exploatează aproximativ 1/4 din suprafața trunchiului, prin incizări. O primă incizie, transversală, se face fără a atinge cambiumul, la baza trunchiului, la sfîrșitul lunii iulie, începutul lunii august. Zilnic se practică apoi, timp de 2–3 luni de zile cîte o incizie, la o distanță de 4–5 cm sub cea precedentă.

Caractere macroscopice. Prin incizia practică exudă un lichid vîscos, de culoare brună, cu gust amărui și care, la aer se concretizează, furnizînd o masă albă, cristalină, cu gust dulce.

Sortul cel mai estimat îl reprezintă *manna in lacrimis* care se prezintă sub formă de boabe. Acest sort rezultă în urma exudării sucului prin înțepătura provocată de o hemipteră, *Cicada orni*.

Manna canellata sau mana stalactiformă reprezintă un alt sort comercial, calitativ apropiat de primul; se prezintă sub forma unor bucăți stalactiforme, cu aspect cristalin, poroase, sfărîmicioase, avînd în ruptură o structură granuloasă. Fragmentele, higroscopice, au grosimi de 2–3 cm și 10–15 cm lungime, fiind de culoare galben deschis la exterior și albicioase în interior. Gustul, la început dulceag și plăcut, devine apoi ușor acru, amărui. Mirosul plăcut, este particular. Acest sort se obține în cazul în care s-a practicat incizarea pe timp frumos.

Dacă incizarea scoarței s-a executat pe timp ploios, mana obținută este de calitate inferioară și poartă denumirea de *manna gerace* (mană grasă).

Este parțial solubilă în apă (1/6).

Compoziție chimică. Alături de apă și săruri minerale, mana de bună calitate conține pînă la 90% D-manitol; F.R. VII prevedea un conținut de minimum 72,5% manitol.

Mai conține cantități variabile de glucoză, fructoză, pînă la 6% maninotrioză și 12% maneotetroză (stachioză).

Soluția apoasă de mană prezintă o fluorescență verzue, care în lumină UV este mult mai puternică și de nuață albastră. Ea se datorește fraxozidei, glicozidă a fraxetolului, de natură cumarinică.

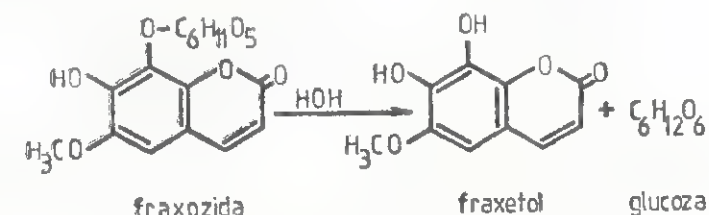


Fig. 210 — Fraxozida și degradarea sa hidrolitică

De asemenea, în mană se găsesc, sub formă de urme, amidon, mucilag, gume, dextrine, tanin.

Acțiune și întrebuințări. Mana se folosește ca laxativ pentru copii, dispersat în lapte, în doze de 5–15 g la copiii pînă la 3 ani și 15–20 g la copiii mai mari; adulților li se administrează, în același scop, 30–60 g odată.

Astăzi, mana ca atare se folosește pe scară redusă, în schimb, principalul său component, D-manitolul este larg utilizat. Datorită importanței sale, cantitățile de D-manitol natural ce se pot obține din mană sînt insuficiente, astfel încît se prepară pe scară largă, prin semisinteză, din glucoză sau zahăr invertit.

1.1.2. Mel Depuratum (Mierea)

Mierea reprezintă produsul de elaborare al albinelor, *Apis mellifica*, familia *Apidae*.

Cu ajutorul limbii sale lungi, păroase, albinele recoltează nectarul din flori pe care îl depozitează în aparatul său digestiv (gușă și intestin), pînă ajunge la stup unde îl regurgitează, depunîndu-l în faguri. Nectarul astfel depozitat, inițial de proveniență vegetală, suferă, sub influența diferitelor enzime, cu care vine în contact, pe parcursul stocării, o serie întreagă de transformări chimice, astfel încît mierea este considerată ca un produs animal. Zaharoza existentă în nectarul cules, suferă în tubul digestiv al albinei în primul rînd o hidroliză enzimatică, catalizată de invertaza furnizată de insectă. Se formează astfel glucoză și fructoză (zahăr invertit).

Albinele lucrătoare care activează în interiorul stupului primesc de la culegătoare nectarul invertit pe care, la rîndul lor îl transformă în continuare. Picătura de miere preluată de la culegătoare va fi scoasă în mod repetat pe vîrfurile limbii pentru a elimina surplusul de apă existent în această picătură. Odată cu această operație, picăturii de miere i se adaugă secreția glandelor faringiene ale albinei, care conține catalază ce va transforma parte din glucoză în acid gluconic, care îi conferă mierii elaborate, conservabilitate în timp. După depozitarea sa în fagure, mierea necesită un timp de maturare de 8—10 zile (în care continuă procesele enzimatic), după care este aptă pentru a fi căpăcită. Căpăcirea are rolul de a izola mierea, deoarece ea este higroscopică. Chiar și după căpăcire, procesele enzimatic din miere continuă.

Mierea se recoltează începînd din luna mai și pînă cînd se răcește timpul; recoltarea se face prin trei procedee:

— scurgere liberă din fagure, cînd se obține mierea de cea mai bună calitate;

— prin centrifugarea fagurilor;

— prin presare, cînd mierea obținută este de calitate inferioară.

Caractere macroscopice. Mierea se prezintă sub forma unui lichid viscos, limpede, a cărui culoare poate varia de la galben pînă la roșcat, în funcție de flora vizitată de albine, epoca și modul de recoltare. La fel variază mirosul. În cazul în care mierea prezintă un miros dezagreabil, este posibil ca albinele să fi recoltat nectarul și de la o seară de flori ale unor plante toxice (*Datura*, *Aconitum*, *Rhododendron*), fiind ea însăși toxică.

Are gust dulce, aromat.

Conservată în timp, devine tot mai consistentă, începînd să cristalizeze, de la fund spre suprafață, pînă cînd toată masa capătă un aspect granulos. Cristalizarea mierii se datorește conținutului în glucoză, indicînd prin aceasta că este naturală. Sorturile de miere cu procent de glucoză mai ridicat decît cel de fructoză, cristalizează mai repede (mierea de rapiță), invers, cele în care predomină fructoza (mierea de salcîm). Prin ușoară încălzire mierea cristalizată devine lichidă.

Densitatea poate varia între 1,39—1,44 iar pH-ul între 3,3—4,9.

Compoziție chimică. Dependent de florile de la care albinele au recoltat nectarul precum și de perioada de extracție, compoziția chimică a mierii variază în limite largi. În mare, se consideră că mierea florală conține: apă 17—18%; glucide nereducătoare 1,3—1,7%; oze reducătoare 70—75%; gume și dextrine 0,10—0,25%; substanțe minerale 0,3—1%; proteine 0,3—0,6%; acizi organici 0,25—0,50%; acid ascorbic 100 mg%;

acid formic 0,1—0,37 mg% precum și alte vitamine, enzime, hormoni și inhibine.

Cantitatea de glucide existentă în mierea monofloră este foarte diferită, ca și raportul dintre glucoză și fructoză.

Pe lîngă conținutul în glucide, de importanță biologică sînt și o serie de alte componente ale mierii: aminoacizi (prolină, acid aspartic, acid glutamic, serină, glicocol, lizină, tirozină, arginină, leucină, valină, metionină), acizi organici (acid malic, tartric, citric, lactic, oxalic, succinic, formic), vitamine (acid ascorbic, pantotenic, folic, nicotinic, vitaminele B₁, B₂, B₃, B₆, A) macro- și microelemente.

Acțiune și întrebuințări. Mierea, mult folosită în trecut, servește la prepararea unor forme farmaceutice cum ar fi: melite, oximelite, pilule cu iodură feroasă, în acestea din urmă funcționînd atît ca principiu activ cît și ca excipient. În vechile farmacopei a figurat ca produs oficial.

În ultimele două decenii, un avînt deosebit a luat apiterapia — ramură a terapiei naturale, constituind o alternativă terapeutică în cadrul căreia se utilizează preparate medicamentoase obținute din produse apicole.

Soluții 30% miere s-au utilizat cu succes fie sub forma aerosolilor, în tratamentul rinitelor, faringitelor, sinuzitelor, laringitelor, fie sub forma aplicațiilor locale în cazul plăgilor și rănilor atrofice și purulente; cu aceeași soluție s-au tratat stomatita, faringita, laringita și colpita, aplicarea făcîndu-se sub formă de gargară. Autorii susțin că efectele acestui mod de terapie s-ar datora calităților antibacteriene, antiinflamatorii, imuno-stimulatoare, regeneratoare, expectorante, analgezice, sedative, hiposensibilizatoare. Tratamentul asigură în 86% din cazuri un efect permanent, dar pentru obținerea unui răspuns terapeutic pozitiv, importantă este și alegerea corectă a sortului de miere. Astfel, în măsura în care se urmărește și un oarecare efect sedativ, se va alege mierea de tei; dacă efectul urmează a fi analgezic, calmant, antiseptic, se va prefera mierea de mentă. Mierea de trifoi pare să aibă calități diuretice și expectorante mai evidente în timp ce mierea de salcîm are acțiune de calmare a tusei. O acțiune antiseptică și antiinflamatoare este asigurată de mierea de conifere, iar în cazul în care se urmărește o acțiune antispastică, antiseptică și sedativă se folosește mierea polifloră, care conține și roiniță.

La noi în țară, T. Goia a experimentat produsul *Mel rosatum* în tratamentul aftelor bucale, cu rezultate foarte bune.

1.1.3. Graminis rhizoma

Produsul, denumit și *Rhizoma Arvensis*, reprezintă rizomii recoltați de la specia *Agropyrum repens* (sin. *Triticum repens*), din familia *Gramineae*, denumit popular pir.

Produsul, cunoscut de multă vreme a fost menționat în operele lui Theophrast, Dioscoride și Plinius.

Recoltarea. Pirul se recoltează prin aratul suprafețelor pe care este răspîndit, după care se adună cu grapa și se scutură de pămînt cu furca, se spală într-un curent de apă rapid, apoi se condiționează.

Caractere macroscopice. Produsul este format din bucăți cilindrice, prevăzute cu noduri și internoduri, la noduri avînd resturi din tecile

frunzelor, la bază, resturi de rădăcini, iar internodurile fiind mai scurte, în această porțiune.

Suprafața este lucioasă, internodurile sînt fistuloase și au un lumen redus. Sînt groase de aproximativ 2 mm și lungi de 15—20 cm. Culoarea este galben deschis, sînt lipsite de miros și au un gust slab dulceag.

Caractere microscopice. Într-o secțiune transversală, de la exterior la interior, se poate observa următoarea succesiune de țesuturi: o epidermă urmată de o hipodermă, destul de dezvoltată, ce acoperă împreună scoarța. Aceasta se termină cu un periciclu care este strîns lipit de endoderma ce mărginește cilindrul central.

În interiorul cilindrului central, pe o bandă relativ îngustă de țesut fundamental, sînt dispuse, alternativ, fasciculele libero-lemnoase.

Centrul secțiunii este ocupat de o cavitate centrală.

Compoziția chimică. Rizomul de pir conține 5—8% triticină și inulină, polifructozani ce diferă între ei prin gradul de polimerizare (inulina este un polimer mai înalt decît triticina).

Mai conține mucilag, probabil o saponină, urme de ulei eteric, săruri de potasiu și acid salicilic.

De asemenea, în compoziția sa se mai găsesc carotenoide și vitamine din complexul B, iar din uleiul volatil s-a izolat agropiennul care aparține unei clase noi de substanțe naturale, descoperite în plante. Aceste substanțe, denumite poliine, sînt derivați ai acetilenei. Agropiennul se

pare că explică proprietățile antimicrobiene și fungistatice ale uleiului din rizomul de pir.

Acțiunea antibiotică s-ar datora formării unei cetone prin oxidarea, foarte ușoară, a agropiennului în prezența oxigenului.

Acțiune și întrebuințări. Rizomul de pir are acțiune diuretică, depurativă, diaforetică. De asemenea, are o acțiune cardiovasculară, scăzînd presiunea arterială temporar și proporțional cu doza administrată.

Intră în compoziția ceaiului diuretic și sudorific și se folosește singur sau asociat în tratarea stărilor inflamatorii ale aparatului genito-urinar și ale tubului digestiv.

1.1.4. Amylum (Amidonul)

Amidonul reprezintă cel mai important produs rezultat prin procesul de fotosinteză, în plante. În timp ce unele organisme vegetale (plantele monocotiledonate) transformă imediat rezultatul procesului lor fotosintetic în zaharoză pe care apoi o transportă la organele de rezervă unde va fi prelucrată în material de rezervă, dicotiledonatele, cu un metabolism mai complicat, transformă glucoza rezultată prin fotosinteză într-un așa numit amidon de tranziție. Această transformare se realizează la nivelul cloroplastelor. Acest amidon format în frunze nu are un grad de polimerizare foarte înalt, este ușor degradabil și nu poate fi pus în evidență cu reactivi specifici ai amidonului farmaceutic.

În timpul nopții, acest amidon de tranziție este hidrolizat, probabil ca urmare a unei reacții de fosforoliză, transformat în zaharoză, ca diholozidă circulantă, pentru ca ajunsă în organele de rezervă ale plantei (fructe, semințe, organe subterane), să sufere, la nivelul amiloplastelor din celule, un nou proces de polimerizare, al cărui rezultat va fi amidonul de rezervă.

Echipamentul enzimatic utilizat de plante în procesul de polimerizare al glucozei la maltoză, respectiv al maltozei la amidon, este deosebit de complex, gradul de polimerizare al amidonului de rezervă fiind mult mai înalt ca cel al amidonului de tranziție. Produsul utilizat în tehnică, alimentație și industria farmaceutică îl reprezintă amidonul de rezervă.

F.R. X prevede ca oficial amidonul de grâu, de porumb și de cartofi, care de altfel reprezintă sorturi de amidon oficializate de toate farmacopeile. În afara acestora, unele farmacopei oficializează și alte sorturi de amidon (tabelul 21).

După cum se poate deduce, amidonul nu se găsește în țesuturile vegetale în stare amorfă, nestructurată, ci sub formă granulară, cu o constituție stratificată.

Din punct de vedere macroscopic, amidonul se prezintă sub forma unei pulberi albe sau a unor fragmente aglomerate, fără gust și fără miros. Este insolubil în apă rece și solvenți organici, în apă fierbinte umflîndu-se și formînd coca de amidon.

Este solubil în soluția 60% de cloralhidrat.

Microscopic, sorturile de amidon pot fi diferențiate datorită aspectului diferit al granulelor.

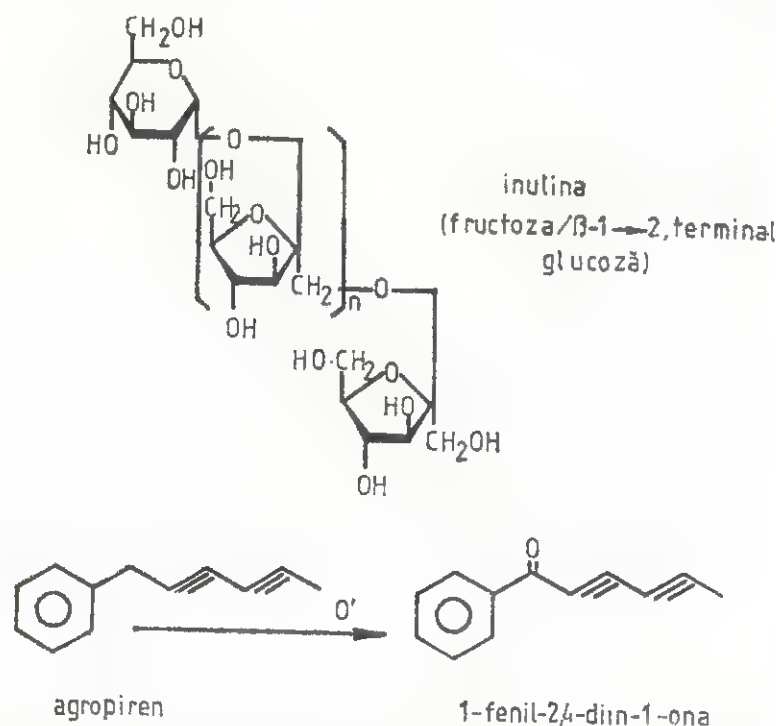


Fig. 211 — Structurile inulinei, agropiennului și a derivatului oxidat

TABELUL 21

Sorturile de amidon cele mai frecvent oficializate și utilizate în industria farmaceutică și cosmetică

Sortul de amidon	Specia furnizoare	Familia	Organul	Conținut g%	Caractere, dimensiunea granulelor
<i>Amylum Maydis</i> (amidon de porumb)	<i>Zea mays</i>	Poaceae	cariopsă	60	10–20 μ m, hil vizibil, granule muchiate
<i>Amylum Triticum</i> (amidon de grâu)	<i>Triticum sativum</i>	Poaceae	cariopsă	65	granule mari 25–45 μ m, granule mici 2–7 μ m, hil vizibil, stratificația puțin vizibilă
<i>Amylum Orizae</i> (amidon de orez)	<i>Oryza sativa</i>	Poaceae	cariopsă	75	granule mici 4–6 μ m, stratificația puțin vizibilă
<i>Amylum Solani</i> (amidon de cartofi)	<i>Solanum tuberosum</i>	Solanaceae	tubercul	18–22	granule mari, ovale, 30–100 μ m, hil excentric, vizibil, stratificația evidentă
<i>Amylum Marantae</i>	<i>Maranta arundinacea</i>	Marantaceae	tubercul	10–12	
<i>Amylum Manihot</i>	<i>Manihot aesculenta</i>	Euphorbiaceae	bulb		
<i>Amylum Sagu</i>	<i>Metroxylon sagu</i>	Arecaceae	parenchim medular	40	

Stratificarea în interiorul granulei de amidon poate fi concentrică (*Amylum Solani*, *Amylum Triticum*) sau inobservabilă (*A. Maydis*, *A. Orizae*). Se pare că stratificația reprezintă un proces de depunere periodic, dar explicația acestei ritmicități nu este cunoscută. Hilul în formă de X sau Y indică faptul că granula are un caracter de sferocristal, fiind deci formațiuni sferice cu o structură radială mai mult sau mai puțin evidentă.

Compoziția chimică. Granula de amidon, fiind o formă de rezervă intracelulară a unei substanțe glucidice, nu este compusă dintr-o substanță chimică unitară ci din doi glucani. Cu un grosimet convenabil, dar încă mai bine în lumină polarizată, se pot vedea cu ușurință straturi de depunere grupate concentric sau excentric în jurul unui centru de formare, denumit hil. Acest aspect stratificat se datorește densității diferite a moleculelor aflate în diferitele straturi precum și conținutului diferit de apă inclusă în structurile polimerilor.

De altfel, între diferitele zone de depunere există și deosebiri de ordin chimic. În partea centrală a granulei de amidon (reprezentând 15–20% din totalul materialului), aceasta este constituită din amiloză, în timp ce straturile exterioare (80–85%) sunt constituite din amilopectină.

Amiloza este un polimer al α -maltozei, în care unitățile monomer sunt legate 1,4- α -glicozidic, sub forma unei catene liniare. În granula de amidon, molecula de amiloză este dispusă în spirală revenind pentru fiecare circuit al spiralei 3 unități glucopiranoză. Amiloza are un grad de

polimerizare destul de înalt (1500–4000 unități glucoză) și o greutate moleculară de ordinul 10^4 – 10^5 . Frațiunea nu poate fi concepută ca un polimer unitar în ceea ce privește numărul unităților de glucoză constitutive; amiloza reprezintă mai curând un amestec de omologi cu un spectru de polimerizare foarte variabil.

Amilopectina este constituită și ea din unități de α -D-glucopiranoză, dar spre deosebire de amiloză, acestea nu sunt legate numai 1,4- α -glicozidic, ci și 1,6- α -glicozidic. De aici rezultă, că molecula de amilopectină este ramificată; ea este formată dintr-o catenă principală, în care unitățile de glucopiranoză se leagă 1,4- α -glicozidic, pentru ca tot la a opta sau noua unitate de glucopiranoză să apară o ramificație, în sensul fixării de catena principală, printr-o legătură 1,6- α -glicozidică, a unei catene secundare, constituită la rândul ei, din 15–25 unități glucopiranoză. Greutatea moleculară medie a amilopectinei este de 500.000–1.000.000. D.

În ceea ce privește conformația (aranjamentul spațial) moleculei de amilopectină, se cunoaște încă prea puțin. Este discutată posibilitatea aranjării sale după un model „floral” (ornamental) după un model „ramificat”, în genul unei crengi și, respectiv, după un model de ramificare de tip „arborical”.

Unitățile diholozidice socotite a fi monomeri ai amilopectinei sunt maltoza (glucopiranozil- α -1-4-glucopiranoză) și izomaltoza (glucopiranozil- α -1-6-glucopiranoză). (fig. 212).

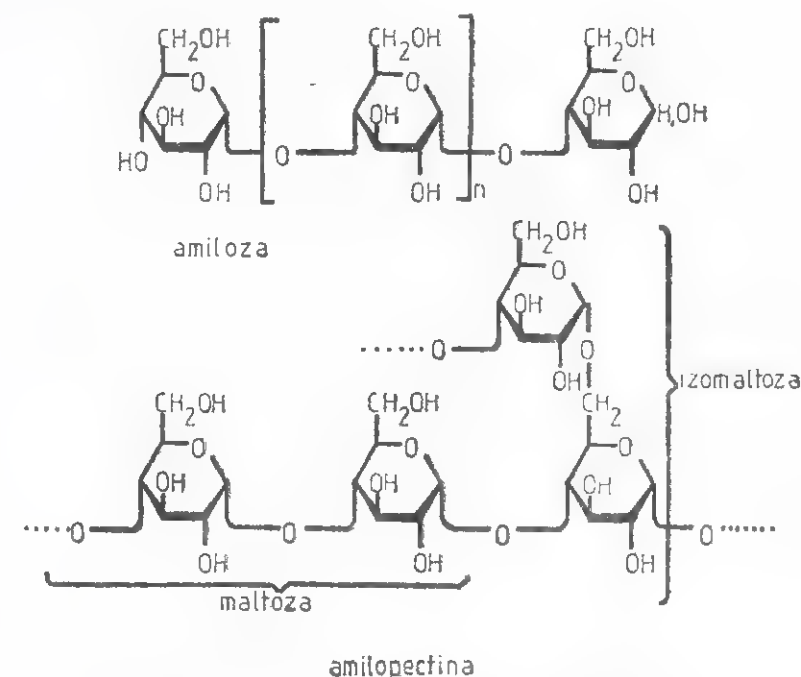


Fig. 212 — Structurile amilozei și amilopectinei

În apă rece, amidonul nu este solubil. Dacă însă, tratăm același amidon cu apă fierbinte (70–80 °C), obținem aproape selectiv o soluție de amiloză care este extrasă mai ușor din granule, difuzând mai repede. În realitate însă, amilopectina e mult mai solubilă în apă fierbinte ca amiloza; în plus, aceasta din urmă are o tendință crescută de retrogradare, înțelegând prin aceasta o repliere ordonată a mai multor molecule, cu formarea unei structuri cristaline, însoțită de o scădere considerabilă a solubilității în apă. Nu este deci vorba de o solubilitate în apă a amilozei față de insolubilitatea amilopectinei, ci doar de o diferență a vitezelor lor de solubilizare și difuzie din granula de amidon.

Amiloza, în soluție, se colorează în albastru închis la tratare cu iodul, în timp ce amilopectina dă o colorație slabă, roz-violacee. Colorația albastră descrisă pentru amiloză este de fapt, datorată așezării în spațiu a moleculei de amiloză în soluție apoasă, așezare care conduce la formarea unei combinații de incluziune cu iodul. Așa cum am arătat, unitățile de glucopiranoză din molecula amilozei sunt legate $\alpha 1 \rightarrow 4$; dar oxidrilul din poziția 1 se găsește plasat axial, în timp ce gruparea OH a carbonului 4 este orientată ecuatorial. De aici rezultă o așezare specială a catenei în spațiu, în soluție apoasă amiloza formând o spirală, un helix de dreapta (comparabil cu α -helixul proteinelor). Fiecare pas al spiralei este constituit din 6 unități glucopiranoză. Resturile polare sunt plasate în exteriorul planului pasului, determinând, de fapt, formarea soluției coloidale. Astfel, în interiorul helixului se formează un canal în care se plasează, comparativ, puține grupări polare, ceea ce face ca mediul intern (aflat către axul imaginar al spiralei), să se comporte ca un solvent organic apolar. Iodul se leagă în interiorul helixului amilozic, ca în interiorul unui tunel lipofil, formând o combinație de incluziune, găsindu-se sub forma unui ion stabil, de tipul $3I_2 \cdot 2I^-$, dispus, la rîndul lui sub forma unei catene liniare (fig. 213).



Fig. 213 — Formarea în soluție a helixului amilozic

Doar catene suficient de lungi de amiloză sunt capabile să stabilizeze sub această formă de incluziune un ion de o atare mărime. Prin încălzire, întregă această orientare în spațiu a moleculei de amiloză se

deteriorează, colorația albastră dispărînd, pentru a reapare însă, la răcire, cînd structura inițială se restaurează.

Combinația de incluziune descrisă poate conține pînă la 20% iod.

Spre deosebire de amiloză, amilopectina se colorează cu iodul în roz-violaceu, deoarece combinația de incluziune pe care o dă aceasta cu iodul nu conține mai mult de 0,8% iod.

Atît la amiloză, cît și la amilopectină, unitățile de glucoză sînt esterificate cu acid fosforic; numărul resturilor de acid fosforic ce esterifică glucoza amilopectinei este însă simțitor mai mare comparativ cu amiloza.

Diferențele structurale ale celor două componente ale amidonului sînt evidente și prin prisma comportării lor față de hidroliza enzimatică.

Hidroliza enzimatică a amidonului se face cu ajutorul așa numitelor α - sau β -amilaze. α -amilazele sînt foarte răspîndite în regnul vegetal și animal, caracterizîndu-se prin aceea, că atacă molecula în interiorul ei; ca urmare, acestea se descompun în fragmente de dimensiuni mai mari, dextrinele, care apoi, la rîndul lor, sînt scindate la maltoză respectiv la amilopectină, maltoză și izomaltoză. În final, maltoza și izomaltoza sînt hidrolizate și ele pînă la glucoză.

Față de α -amilaze, care sînt endoamilaze, β -amilazele ca exoamilaze, hidrolizează glucanii începînd de la capetele catenei, cu formare de maltoză. Din acest motiv, amidonul sub formă granulară poate fi hidrolizat numai de α -amilaze, β -amilazele fiind capabile doar de a hidroliza dextrinele.

Dextrinele formate în cursul hidrolizei se comportă și ele diferit, față de iod și alcool, fapt redat și în tabelul 22.

Amiloza poate fi separată de amilopectină prin dizolvarea amidonului în apă, la temperatură ridicată și fracționare cu ajutorul n-butanolului.

Reacții microchimice. La tratarea secțiunilor sau pulberilor vegetale cu soluție Lugol, granulele de amidon din interiorul celulelor se colorează în albastru. Dacă conținutul în amidon al celulelor este prea bogat iar soluția Lugol prea concentrată, preparatul capătă o colorație albastru

TABELUL 22

Modul de comportare a produselor de degradare a amidonului față de iod și alcool

	Iod	Alcool
Amidon	albastru	insolubil
Amidon solubil	albastru-violet	precipită
Amilodextrine	violet	precipită
Eritrodextrine	roșu	precipită
Acrodextrine	galben	precipită
Maltodextrine	incolor	nu precipită
Maltoză	incolor	nu precipită
Glucoză	incolor	nu precipită

închis pînă la negru. Pentru o bună observare la microscop, soluția Lugol se va dilua în mod convenabil.

Mai comodă este folosirea reactivului Steinmetz care colorează granulele de amidon în violet pal și care, datorită proprietății sale de a clarifica preparatul, conduce la o conturare bună a granulelor de amidon, astfel încît hilul și stratificația devine vizibilă.

Acțiune și întrebuințări. Amidonul își găsește o largă utilizare în industria textilă, alimentară, farmaceutică și cosmetică datorită calităților sale.

În principal amidonul se folosește:

1) în alimentație sau în scop terapeutic, ca dietetic și mucilaginos, deoarece în intestin este complet metabolizat;

2) datorită capacității sale de absorbție a secrețiilor și a grăsimilor dermice, a calităților sale răcoritoare și de alunecare, în prepararea unor paste în tratamentul unor răni cu secreții abundente, tocmai ca bază absorbantă. Datorită aceluiași calități se utilizează ca bază în prepararea pulberilor antiinflamatoare pentru uz pediatric, fiind indicate în igiena sugarilor, pentru a absorbi din pliurile pielii transpirația sau alte secreții (excreții); cu cît amidonul este mai fin, cu atît suprafața fiind mai mare, efectul răcoritor al unor astfel de preparate va fi mai evident. În acest scop se folosesc pulberile gramineelor, dintre care, amidonul de orez este cel mai fin. Acest amidon se utilizează și pentru obținerea pudrelor și fardurilor (fonduri de ten). Pentru o bună conservare unor astfel de preparate li se adaugă întotdeauna antiseptice care evită infectarea și degradarea produsului.

3) pentru capacitatea sa de a forma un gel (coca de amidon) se utilizează în industria farmaceutică ca liant; în timp ce, datorită proprietății de gonflare, funcționează, în același preparate (comprimate, drajeuri), ca dezagregant. Poate fi folosit ca viscozifiant.

4) pentru obținerea industrială a glucozei, etilenglicolilor și dextrinelor;

5) pentru semisinteza hidroxietilamidonului, utilizat ca înlocuitor de plasmă;

6) în scopul preparării apreturilor în industria textilă, a unor adezive.

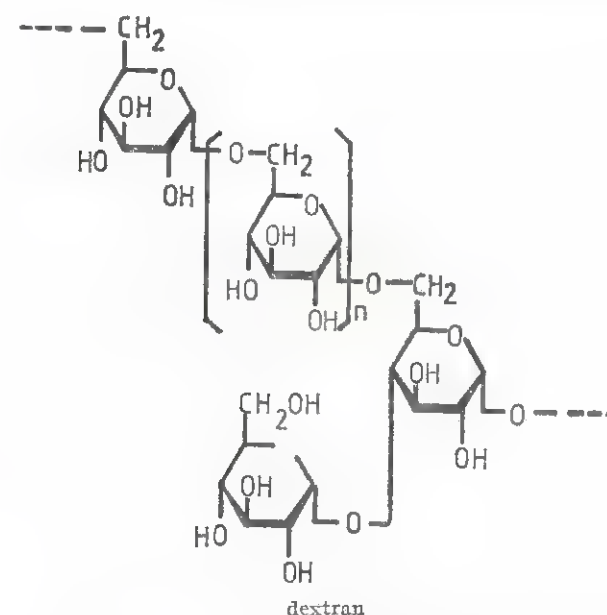
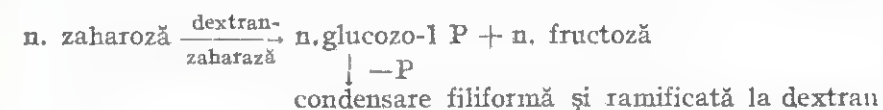
1.1.5. Dextranul

Dextranul reprezintă produsul activității metabolice a unor bacterii din genul *Leuconostoc* (*L. mesenteroides*, *L. dextranicum*) sau *Acetobacter* precum și a unor ciuperci (*Aspergillus*), capabile a polimeriza glucoza sau zaharoza exogenă la un homoglucon macromolecular. Reacția de polimerizare este guvernată de o enzimă (dextranzaharaza) care pare a fi localizată pe fața externă a membranei bacteriene. Energia necesară reacției provine prin scindarea zaharozei și reprezintă energia înmagazinată în legătura glicozidică dintre glucoză și fructoză.

În cursul polimerizării, catena dextranului crește prin „insertia” a cîte unei noi unități glucoză la capătul reducător a catenei polimeru-

lui. Enzima bacteriană se pare că, odată fixată la capătul reducător al catenei polimerului dextranic rămîne atașată acestei catene pînă la stoparea din exterior a reacției.

S-ar putea deci, schematiza biosinteza dextranului după cum urmează:



Reacția în sine este una de transglicozidare, avînd două situsuri de legare pentru grupările glucozil activate. Dextranii ce se formează cu greutatea moleculară foarte mari (de ordinul 10^6 — 10^8) sînt macromoleculele formate dintr-o catenă principală, în care unitățile de glucoză sînt legate între ele α -1, 6-glicozidic (90%). După aproximativ 20 unități de glucoză apare cîte o ramificare catenară, în care legătura dintre catena principală și ramificație poate fi α -1,2, α -1,3 sau α -1,4 (legăturile de ramificare nu depășesc 10% din totalul lor). Practic, dextranii se obțin industrial prin adăugarea la o soluție de zaharoză a unei culturi bacteriene corespunzătoare, după filtrarea acesteia. La terminarea procesului de polimerizare, dextranii se precipită cu metanol din mediul de reacție, după care sînt supuși unui proces de degradare hidrolitică, pentru scurtarea convenabilă a catenei pînă la obținerea unor polimeri cu greutatea moleculară între 40.000—75.000 D.

Solubilitatea dextranilor este în funcție de mărimea moleculei, ea descrescînd odată cu creșterea masei moleculare. Din amestecul rezultat ca urmare a hidrolizei dirijate, dextranii se fracționează cu ajutorul etanolului sau al acetonei.

1) Dextranii cu G.M. 40.000 — 70.000D sînt folosiți în terapeutică ca înlocuitori de plasmă, în pierderi masive de sînge.

Polimerii cu G.M. 60.000 (tip Macrodex) reprezintă înlocuitori de plasmă pentru substituirea volumului, în șoc hemoragic. Soluțiile 6% obținute în ser fiziologic rămîn 12—24 ore în organism deoarece depășesc ușor pragul de filtrare renal (G.M. \pm 50.000).

Dextranul cu G.M. 40.000 se utilizează sub forma soluției 10 %, hiperoncotică, avînd rolul de a extrage din spațiul extravasal apa, aducînd-o în capliare; se folosește în profilaxia unor simptome de șoc (Rheo-macrodex).

Studii efectuate pe mastocite umane, au demonstrat, că soluțiile de dextran (pînă la 3%) nu duc în nici un caz la eliberarea unor mediatori alergici (cum ar fi histamina), în timp ce alți înlocuitori de plasmă (gelatina chimic modificată) sînt, deseori, lipsiți de această calitate.

2) Dextransulfatii, obținuți prin tratarea dextranilor (G.M. 20.000 D) cu acid clorosulfonic sînt utilizați ca anticoagulanți (înlocuitori ai heparinei).

3) Prin tratarea unor dextrans cu epiclorhidrină sau diclorhidrină se obțin o serie de derviați (Sephadex) care cu apa sau soluțiile unor electroliți formează geluri, utilizate în analitica biochimică, ca filtru molecular, pentru separarea cromatografică a unor proteine, glicoproteine sau enzime, fracționare ce se face în funcție de dimensiunile moleculare ale substanțelor.

4) Prin legarea moleculelor de dextran între ele prin punți de glicerină, se formează structuri spațiale în formă de rețea, care se utilizează ca agenți de absorbție față de bacterii sau toxine ale acestora, față de substanțe generatoare ale procesului inflamator, ca agenți de cicatrizare, pentru răni.

Bibliografie

1. RADECK W., ROEBRUCK P., SCHMUTZLER W. — *Arzneim. Forsch.*, 1986, 36 I, (5), 881
2. HÄNSEL R. — *Pharmazeutische Biologie-Spezieller Teil*, Springer Verlag, Berlin, vol. II, 1980.

1.1.6. *Gossypium depuratum*

Conform F.R. X produsul reprezintă vata hidrofilă, alcătuită din perii tectori proveniți de pe tegumentul seminal al diverselor specii de *Gossypium*, din familia *Malvaceae*, denumit popular bumbac. Farmacopeea în vigoare prevede ca acești peri să fie separați de impurități, degresați, cardați și albiți.

Deoarece în traducere, *Gossypium depuratum* înseamnă de fapt bumbac purificat, o serie de farmacopei, printre care Ph.E. II și F.I. au adoptat pentru vată denumirea *Lanugo gossypii absorbens*.

Caractere macroscopice. Se prezintă sub formă de fire lungi, de cel puțin 14 mm, avînd un diametru aproximativ 40—150 nm; sînt aglomerate într-o masă de culoare albă, pufoasă, ușoară, ce se desprinde în fișii datorită operației de dărăcire.

Răsfirată în fișii subțiri, vata nu trebuie să prezinte aproape deloc noduri.

Nu prezintă gust și miros.

Caractere microscopice. La microscop, perii tectori se observă a fi unice-lulari, cu pereții subțiri și lumenul larg, turtiți și torsionați din loc în loc, cu un diametru în jur de 150 nm.

Nu trebuie să prezinte și alte fibre străine, diferite ca alcătuire morfologică.

Compoziția chimică. Sînt alcătuiți aproape numai din celuloză, pînă la 90 %. Mai conțin și o ușoară cuticulă, din care cauză, la tratare cu cloriodură de zinc, se colorează în violet. Se dizolvă în timp în soluția cuproamoniacală.

Condiții de puritate. FR X pune o serie de condiții ca vata hidrofilă să corespundă scopurilor sanitare. Astfel, ea nu trebuie să prezinte impurități din plantă și nici chiar noduri. Nu trebuie să conțină substanțe grase, rezine.

Să nu aibă reacție alcalină și nici să nu dea reacția pozitivă pentru substanțe reducătoare, cloruri, sulfati, ioni de calciu și agenți de înălbire.

O condiție indispensabilă este cea a hidrofiliei, conform căreia, o cantitate de 0,50 g vată pusă la suprafața apei conținută într-un cilindru gradat de 1000 ml, trebuie să se înbibe și să se scufunde în cel mult 10 secunde.

Din bumbac se obține și tifonul, *Tela gossypii absorbens*.

1.1.7. Celuloza și derivați

Celuloza în stare pură este folosită pentru obținerea unor derivați care au căpătat o largă utilizare în practica farmaceutică.

Pentru prepararea celulozei pure, materia primă de origine vegetală, vată, pastă de lemn etc, este degresată cu eter, apoi fiartă îndelung cu hidroxid de sodiu 1% în scopul îndepărtării complete a substanțelor liposolubile și saponificabile. Industrial se autoclavează în prezența unor soluții alcaline de bisulfid de sodiu care dizolvă și ligninele.

În felul acesta, se obține celuloza aproape chimic pură, care se spală cu apă și se usucă la sfîrșit.

La microscopul electronic, celuloza arată a fi formată din fibre, alcătuite la rîndul lor din macromolecule conținînd cîteva sute de molecule de glucoză. Au o greutate moleculară putînd ajunge pînă la 1500 D și sînt asociate cîte 40—50 în formațiuni longitudinale, orientate paralel cu axa longitudinală a fibrei, de 600—650 nm lungime și numite cristalite.

Cristalitele sînt legate între ele prin legături slabe, lăsînd spații libere prin care poate să pătrundă ușor apa, reținută ca apă de hidratare, de gonflare. Pe de altă parte, același legături slabe, prin intermediul funcțiilor oxidril, permit asocierea în agregate macromoleculare uriașe care o fac insolubilă în apă.

Pulberea microcristalină de celuloză se utilizează ca bază chimic inertă, pentru obținerea unor preparate dermice. În acest scop se dis-

persează celuloza (în proporție de 8%) în apă (sau alt solvent hidratant), la moara coloidală, dimensiunea microcristalelor nedepășind 5 nm.

Datorită calităților pe care le are celuloza, în practica medicală se folosește tot mai mult vata de celuloză, *Lanugo ligni depuratum* și tifonul din fibre de celuloză, *Tela depurata*. Capacitatea lor de absorbție și gonflare în contact cu secrețiile organismului sînt mult mai mari ca ale vatei și tifonului din bumbac (*Tela gossypii absorbens*).

În acest scop, lemnul este tratat pentru extracția celulozei, sub formă de xantogenat, apoi acesta este prelucrat pentru obținerea vîscozei. Fibra de vîscoză obținută se taie de o anumită lungime, cînd se obține *Lanugo ligni depuratum* sau se țese, cînd rezultă *Tela depurata*.

1) *Metilceluloza* (tiloza) se obține prin eterificarea parțială a grupărilor OH ale celulozei cu alcool metilic. Acest metileter al celulozei este solubil în apă și este folosit ca stabilizant pentru emulsii, vîscosifiant, liant.

2) *Carboximetilceluloza* (CMC) este o combinație a celulozei cu acidul glicolic, gruparea carboxil neutralizîndu-se, prin transformarea sa în sare de sodiu. CMC este larg utilizată în practica farmaceutică, ca agent de emulsionare, excipient și dezagregant. În ultimul timp se folosește (în proporție de 5–8%) gelul de CMC sodică (cu sau fără adaos de laurilsulfat de sodiu 1% pentru obținerea unor forme medicamentoase pentru administrarea intravaginală).

3) *Cellulosi acetas phthalas*, reprezintă un dublu ester (ftalic și acetic) al celulozei, utilizat în industria farmaceutică pentru obținerea drageurilor enterosolubile.

4) *Collodium*, *Collodium elasticum* reprezintă o soluție 3,8-4,2% de dinitrat de celuloză (vată de colodiu) în amestec de eter-acool. Se utilizează pentru obturarea unor răni, precum și pentru îndepărtarea bătăturilor.

Bibliografie

1. GEORGE J., HENTZSCHEL S., HÜNERBEIN B., KÖNIG S., SCHÄFER W. — Pharmazie 1986, 41 (8), 588.
2. PRIMORAC M., TUFGDŽIĆ N., SEKULOVIĆ D. — Pharmazie, 1986, 41 (4), 292.
3. PRIMORAC M., TUFGDŽIĆ N., SEKULOVIĆ D. — Pharmazie, 1986, 41 (4), 293.

1.2. Poliuronide

Poliuronidele reprezintă o grupă de compuși macromoleculari, făcînd parte dintre coloizii ozogeni, cu anumite caracteristici fizico-chimice, cele mai importante fiind prezența în moleculă a acizilor uronici și proprietățile coloidale.

Ele constituie, de cele mai multe ori, amestecuri neomogene și provin din degradarea lamelei pectice sau prin gelificarea întregii membrane celulare.

Răspîndire

Principiile poliuronice sînt produși cu răspîndire destul de largă în regnul vegetal, familiile cele mai bogate în astfel de componente fiind: *Malvaceae*, *Leguminosae*, *Rosaceae*, *Plantaginaeae*, *Rutaceae* precum și algele roșii și brune.

Au fost identificate în toate organele plantelor, neavînd o anumită predilecție. Desigur însă, că pentru aceeași specie, un anumit tip de poliuronidă se localizează îndeosebi într-unul din organe. Astfel, la specia *Acacia senegal*, sediul gumei este în scoarță, pectina se acumulează la *Cydonia vulgaris* în fructe, în timp ce mucilagiile apar în frunze și rădăcini (*Althaea officinalis*), în flori (*Verbacum sp.*), în semințe (*Plantago psyllium*).

Biogeneza

Toate cele trei categorii de poliuronide menționate posedă o origine biogenetică comună.

1. *Pectinele* reprezintă un produs fiziologic normal al organismului vegetal, constituind cimentul intermediar care alcătuiește lamela pectică ce sudează celulele în complexe tisulare (= pectinați de calciu, insolubili) sau fac parte din membrana celulară propriu-zisă (= protopectine, insolubile) respectiv, reprezintă constiuenți citoplasmatici (= pectine, solubile).

Elementul de bază, precursorul biogenetic al pectinelor îl reprezintă D-glucosa (vezi biogeneza principiilor active) provenită din ciclul fotosintezei, și care, pe de o parte, conduce prin izomerizare la galactoză și mai departe la galactane, fie, prin intermediul acidului glucuronic, la acid galacturonic.

2. *Mucilagiile*, strîns înrudite cu pectinele, conțin în constituția lor galactane, arabane, xilane sau asocieri ale acestora (galacto-arabo-xilane), la care se adaugă sau nu acizi uronici. În funcție de prezența sau absența acizilor uronici din constituția unei poliholozide, mucilagiile se împart în ozuronice și neozuronice (acestea fiind tratate la capitolul de față pe baza proprietăților fizico-chimice și nu a structurii pe care ar presupune-o orice poliuronidă).

3. *Gumele* se formează datorită unei transformări particulare pe care o suferă membrana celulară, proces ce poartă denumirea de gomoză. În cadrul acestui proces, are loc o solubilizare progresivă (parțială sau totală) a membranei celulare, pînă la transformarea sa într-o masă gelatinoasă, care se îngroașă și se umflă în dauna spațiului celular, pînă la dispariția acestuia.

Întîi se gelifică o celulă, apoi un grup de celule, după aceea zone întregi, iar masa de gumă astfel formată înaintează către periferie, absoarbe continuu apă umflîndu-se și creînd în zona respectivă o presiune internă apreciabilă. O simplă înțepătură sau existența unei fisuri în țesut va provoca, datorită presiunii interne, expluzarea către exterior a materialului gelificat.

Se pare că acest proces de gomoză este accelerat de o enzimă specifică, gomaza și ar fi un proces fiziologic normal de apărare împotriva secetei a organismului vegetal, respectiv prin acumularea, astfel, a unei mari cantități de apă. În sprijinul acestei teorii ar veni argumentul că

speciile de *Astragalus*, spre exemplu, cultivate în regiuni cu regim hidric normal (în nord), nu mai sintetizează gumă.

Alți autori, consideră însă procesul de gomoză ca o reacție de apărare al plantei față de traumatismele externe; argumentul în favoarea acestei ipoteze, o consideră astuparea, de către exudat, a orificiului prin care s-a făcut expulzarea.

Structura chimică.

Ca produse naturale, se face o diferențiere a lor în:

- pectine
- gume și
- mucilagii, între care însă, practic, nu există o delimitare netă,

diferențierea făcându-se dependent de aspectul lor (macroscopic) și de originea vegetală.

Sînt constituite, în cazuri rare, din 70—100 unități, în general însă, din 1000—10.000 unități monoholozidice avînd greutate moleculară de ordinul 10^3 (pentru polimerii mici) pînă la 10^6 (pentru polimerii înalți). În ceea ce privește aranjamentul intramolecular al unităților monoholozidice, acestea se pot constitui într-o catenă liniară sau ramificată, legarea monomerilor între ei putînd fi de tip α - sau β -glicozidic. Legăturile cele mai frecvent întîlnite sînt: $1 \rightarrow 4$; $1 \rightarrow 6$; și $1 \rightarrow 3$.

La hidroliză acidă, alături de ozele ce intră în constituția lor, poliuronidele furnizează și așa-numiți acizi uronici.

Cei mai importanți acizi uronici sînt: acidul D(+)-glucuronic, acidul D(+)-galacturonic, acidul D(-)-manuronic și acidul D(+)-guluronic.

În măsura în care gruparea carboxil este liberă, în plantă ea este neutralizată, prin transformarea sa în sare de calciu sau magneziu, respectiv, prin esterificare cu alcool metilic.

Pectinele sînt poliuronide filiforme cu G.M. între 20.000—100.000 D, în care acidul D-galacturonic este legat $\alpha 1 \rightarrow 4$ glicozidic. Aproximativ

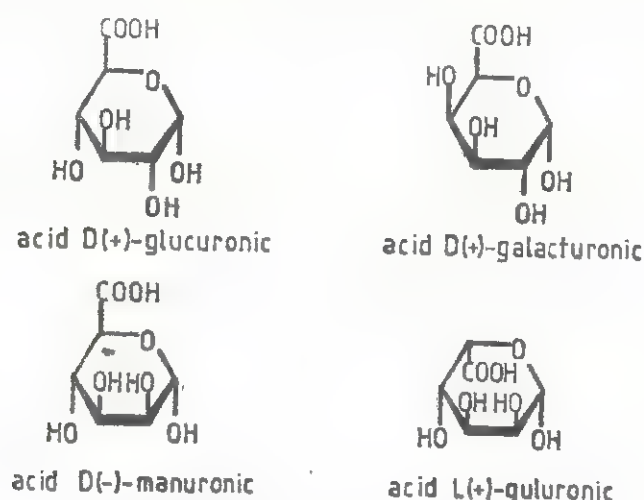
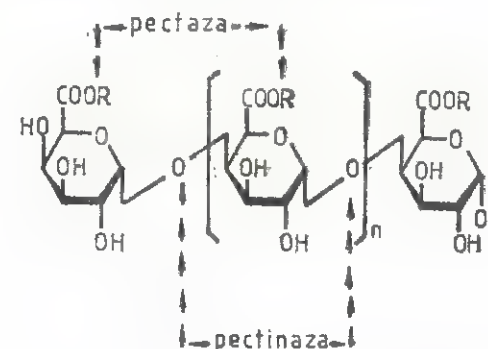


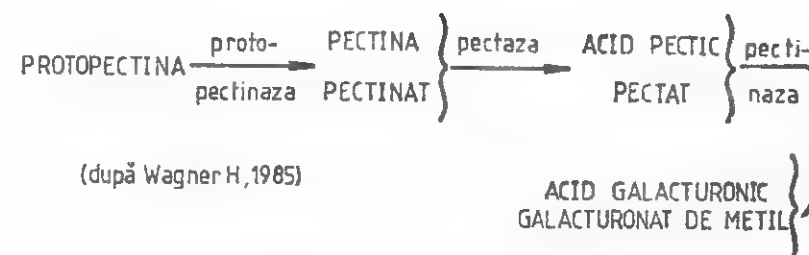
Fig. 214 — Acizii uronici

jumătate din totalul grupărilor COOH sînt transformate în metilester, gradul de esterificare depinzînd în mare măsură de sortul fructului și de stadiul de coacere al acestuia.

În protopectinele insolubile, catenele liniare poliuronidice sînt legate între ele (constituind adevărate agregate macromoleculare), prin punți de calciu sau acid fosforic, punți ce se realizează însă și între catena de acid pectic și celuloză. Această caracteristică structurală le face să fie insolubile. Aceste protopectine pot fi degradate prin hidroliză enzimatică, cu așa-numite protopectinaze, sau prin fierbere, în mediu acid, sub presiune. Protopectinazele hidrolizează protopectina la pectină sau pectinat de calciu și magneziu, care la rîndul lor pot fi degradați, prin acțiunea pectazei, la acizi pectici, respectiv pectați de calciu și magneziu. Dacă protopectinaza are ca rezultat scurtarea lungimii catenei, pectaza scindează legăturile ester, cînd are loc refacerea grupărilor carboxil. În sfîrșit, sub acțiunea pectinazei, care hidrolizează legăturile glicozidice dintre monomerii de



	R
acid pectic	H
pectina	H sau CH ₃ (1:1)
pectat	Ca ²⁺ sau Mg ²⁺
pectinat	Ca ²⁺ /Mg ²⁺ sau CH ₃



(după Wagner H, 1985)

Fig. 215 — Pectine și hidroliza lor

acid D-galacturonic, acizii pectici și pectajii sînt degradați la acidul sau metilesterul acidului corespunzător (fig. 215).

Țanțurile de acizi pectici se leagă între ele prin intermediul ionilor de calciu și magneziu sau prin punți fosforice astfel încît, protopectinele reprezintă macromolecule tridimensionale, explicînd insolubilitatea lor în apă.

Mucilagiile sînt heteropoliholoziide cu greutate moleculară ce se situează, cu aproximație, între $5 \times 10^4 - 10^6$ și care, dependent de natura monomerilor, prezintă caracter acid sau sînt neutre. Caracterul acid al mucilagiilor se datorește prezenței în moleculă a acizilor uronici, în timp ce mucilagiile neutre sînt neozuronice. Lipsa acizilor uronici din această categorie de mucilagii ne-au îndreptățit să le tratăm la capitolul poliholoziide neozuronice, dar, deoarece o serie de oxidrii din structura ozelor componente (mai les ale galactozei) se găsesc sub forma esterilor cu acidul sulfuric, proprietățile lor fizico-chimice sînt apropiate cu cele ale mucilagiilor acide. Din acest motiv, mucilagiile se tratează, de preferință, ca un singur grup, distinct.

În tabelul 23 sînt redate principalele produse vegetale utilizate pentru conținutul lor în mucilagii, precum și natura acestuia.

Gumele reprezintă amestecuri hibride ale unor polimeri cu grade de polimerizare variabile (fapt care explică diferențele de solubilitate dintre fracțiunile componente), însăși secvența diferitelor oze în moleculele de gumă variînd.

Clasificare. Cele mai omogene din punct de vedere structural sînt desigur, pectinele, gumele și mucilagiile fiind, așa cum deja arătăm, amestecuri variate și neomogene ale unor polimeri proveniți, în general,

Produse ce conțin mucilagii

Produs	Mucilag	
	ozuronic	neozuronic
<i>Althaeae radix</i>	++	—
<i>Althaeae folium</i>	++	—
<i>Althaeae flos</i>	++	—
<i>Plantaginis folium</i>	++	+
<i>Psyllii semen</i>	++	—
<i>Malvae folium, flos</i>	++	+
<i>Cetrariae lichen</i>	++	++
<i>Farfarae folium, flos</i>	++	—
<i>Linii semen</i>	++	—
<i>Foenugraeci semen</i>	++	++
<i>Ceratoniae fructus</i>	++	++
<i>Salep tuber</i>	++	++
<i>Cydoniae semen</i>	++	++
<i>Carrageen</i>	++	++
<i>Tiliae flos</i>	++	++
<i>Laminariae stipes</i>	++	++
<i>Verbasci flos</i>	++	++
<i>Agar-agar</i>	++	++

TABELUL 23

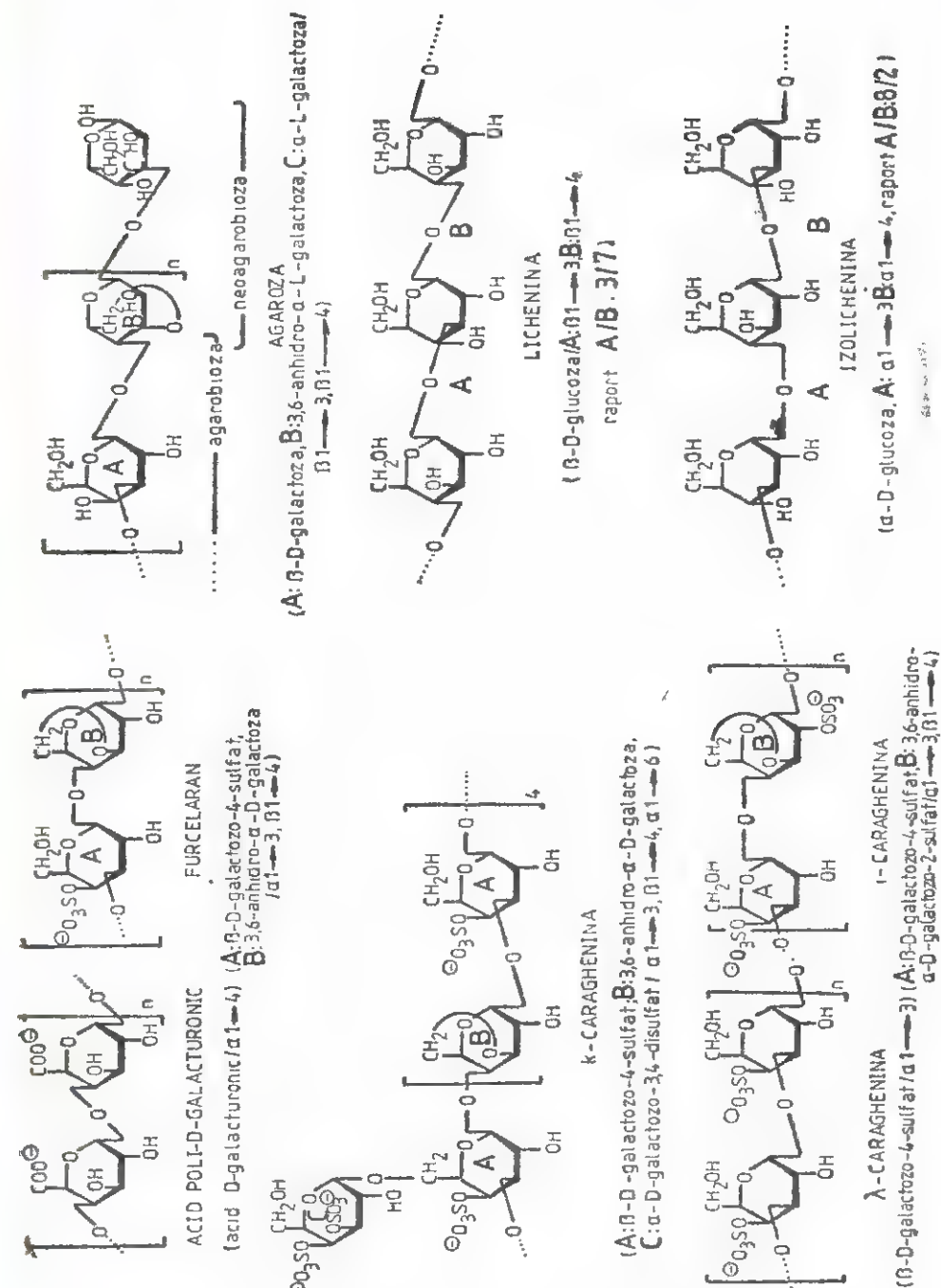


Fig. 216 — Structurile unor poliuronide vegetale reprezentative

din degradarea lamei pectice, a membranei celulozice în întregime, uneori chiar a conținutului celular.

Originea acestor compuși macromoleculari precum și unele proprietăți fizico-chimice sînt criteriile care stau la baza clasificării poliuronidelor. Pectinele nu au o subîmpărțire proprie.

Gumele, neexistînd alte criterii, se împart după gradul de solubilitate (este vorba de soluții coloidale) ale diverselor componente.

În sfîrșit, mucilagiile se clasifică în simple, mixte și nedeterminate. Se poate constata, de la prima vedere, că aceste poliuronide se împart după originea lor. Astfel, mucilagiile simple pot proveni din transformarea lamei pectice sau pot fi de origine celulară sau calozică. Acestea din urmă, de regulă, nu conțin în moleculă acizi uronici și din această cauză se mai numesc și mucilagii neozuronice. Mucilagiile mixte sînt cele care au provenit din gelificarea unor porțiuni mai mari din țesutul transformat și pot fi pecto-celulozice sau pecto-hemicelulozice.

Inconsistența modului de clasificare se poate vedea din categoria de mucilagii cu structură nedeterminată și în care situație se află încă multe din produsele ce conțin mucilagii.

Trebuie remarcat, că întreaga clasificare este totuși convențională, nu se bazează pe un criteriu unic de clasificare și pînă nu va fi cunoscută structura de constituție a fiecărui produs în parte nu se va putea elabora o clasificare riguros științifică.

Datorită particularităților fiecărei plante producătoare de poliuronide, compoziția lor chimică este foarte variată și dacă nu cunoaștem mecanismul de biogenează nu ne putem explica nici variațiile ce survin în compoziție.

Din această cauză nici limitele de diferențiere între cele trei categorii de principii nu sînt nete și nici nu vom putea face o delimitare strictă atît timp cît nu avem informații precise asupra modului de formare și de repartizare între diferiții componenți ai monomerilor.

Poate că în realitate nici nu există o delimitare netă. S-ar putea ca la baza formării lor să fie același proces biogenetic, dar noi nu cunoaștem regula după care se diferențiază apoi în forme macroscopice diferite.

În orice caz, prezența acizilor uronici și denumirea generică de poliuronide tinde mai mult să le strîngă într-o grupă mai unitară, decît să le dividă în grupe diferențiate între ele după un criteriu sau altul.

În sfîrșit, trebuie să mai menționăm că cele mai multe produse vegetale, din această categorie, sînt folosite datorită conținutului lor în mucilagii. Ori, sînt unele dintre ele, al căror mucilag nu a fost studiat încă, din punct de vedere chimic, pînă la ora actuală. Altele, deși conțin un veritabil mucilag, coloid ozogen în toate proprietățile sale, nu are o origine poliuronică, deoarece nu conține în compoziția sa un nucleu ozuronic. Vom denumi aceste mucilagii neozuronice, deși le includem în aceeași grupă, însă după cele ozuronice.

Preparare. Pectinele și mucilagiile, mai solubile în apă decît gumele, se prepară prin extracția cu apă caldă sau rece, simplă sau acidulată, iar din soluția apoasă sînt precipitate cu alcool etilic sau acetonă.

Precipitatul obținut poate fi redizolvat și reprecipitat, de mai multe ori, în funcție de gradul de puritate dorit, apoi se usucă și se pulverizează.

Gumele se prepară, sau mai bine zis se obțin, numai prin exudație naturală sau artificială, așa cum se va vedea la produsele respective.

Proprietăți fizico-chimice. Poliuronidele se caracterizează printr-o serie de proprietăți comune, care ar putea fi rezumate astfel:

- sînt substanțe macromoleculare, cu structură în general amorfă, rareori, cristalină;

- nu mai prezintă gustul dulce, caracteristic monomerilor glucidici;

- în apă sau solvenți hidrofilii dau soluții coloidale, care, dependent de concentrația poliholozidei pot fi mai mult sau mai puțin vîscoase respectiv, gelifică;

- datorită numeroaselor grupări hidrofile de pe structura monomerilor au o afinitate mare față de apă, ceea ce explică capacitatea lor de gonflare;

- nu sînt capabile a reacționa cu reactivii specifici pentru oze;

- se caracterizează prin capacitatea de a devia planul luminii polarizate, fiind, deci, optic active;

- pot fi degradate acid sau enzimatic;

- precipită în prezența metanolului, etanolului și acetonei, precum și în prezența acetatului de plumb.

În plus, pectinele precipită cu apa de var și apa de barită, cu clorura ferică, sulfatul de amoniu și cel de magneziu; deoarece în apă dau soluții acide, fixează coloranții bazici cum ar fi: safranina, verdele de iod, brunul lui Bismarck sau albastrul de metilen. Cu roșul de ruteniu, toate pectinele se colorează în roșu.

Mucilagiile, de consistență cornoasă, la tratare cu apa se umflă și se dizolvă parțial, soluțiile avînd reacție neutră. Sînt precipitate și prin tratare cu acetat de sodiu.

Gumele, amorfe, incolore, cu aspect sticlos, mai mult sau mai puțin transparente, se umflă în apă, dizolvîndu-se parțial sau total, soluțiile respective avînd reacție ușor acidă.

Atît mucilagiile cît și gumele dau naștere, prin oxidare nitrică, acidului mucic, ceea ce indică prezența în structura lor a galactozei.

Localizarea în țesuturi. De oricare dintre poliuronide ar fi vorba, nu le vom găsi localizate în țesuturi diferențiate. Uneori doar, ca la *Althaeae, radix*, le vom găsi în celule anumite, dar și acestea diseminate în toată masa parenchimului.

Pectinele se colorează în roșu cu soluția amoniacală de clorură de ruteniu și în violet, cu orcina clorhidrică.

Mucilagiile sînt coagulate în țesuturi cu ajutorul acetatului de plumb, al alaunului, sulfatului de zinc sau al clorurei mercurice, după care se colorează cu coralina clorhidrică în roșu sau cu hematoxilină în violet. Mucilagiile de origine pectică se colorează cu roșu de ruteniu iar cele din *Malvaceae*, în azuriu, cu albastrul de metilen.

Mucilagiile din semințele de in se colorează, de asemenea, în albastru-azuriu, cu ajutorul soluției 10% de sulfat de cupru în hidroxid de potasiu.

Țesuturile în care au fost identificate mucilagiile sînt foarte diferite, începînd cu epiderma și tegumentul la sămînța de in și gutui și continuînd în diversele parenchimuri (*Malva, Salep*) pînă la cel medular (*Althaea* în partea rizomatoasă).

Indice de gonflare și viscozitatea principalelor produse ce conțin mucilagii
(după Wagner H. 1985)

Drog vegetal	Indice de gonflare minim	Viscozitatea în centistokes la extracte	
		10%	0.1%
Agar	20	—	—
Carrageen	12	350—430	—
Gummi Tragacanthae	10	250—300	—
Gummi Arabicum	—	6—10	—
Farfarae folium	15	—	—
Malvae flos	15	15—25	—
Althaeae flos	12	10—15	—
Tiliae flos	12	—	—
Malvae folium	6	4—6	—
Althaeae folium	—	4—6	—
Althaeae radix	8—10	26—36	—
Lichen islandicus	5	22—30	—
Cydonias semen	12	—	5—6
Psylli semen	10	—	4—5
Lini semen	4—4,5	18—24	—

Pentru pectine au fost totuși elaborate o serie de metode de dozare indirectă, când se determină:

— grupele aldehidice libere, prin reacția ce se realizează cu hipioditul de sodiu, când se titrează excesul de iod, conform reacției:



— se titrează numărul de grupări acetyl sau nitro în urma acetylării sau nitrării funcțiilor oxidril libere;

— cantitatea de CO₂ degajată ca urmare a decarboxilării (radicali COOH ai acizilor uronici);

— radicalii metoxi.

Toate aceste metode dau însă numai indicații cu totul aproximative a cantității de materii pectice pure (lanțuri de acizi pectici).

Acțiune și întrebuințări. Pectinele au acțiune hemostatică, din care cauză sînt asociate unor preparate ce măresc viteza de coagulare a sîngelui. Se pare că ele acționează astfel printr-un mecanism care modifică presiunea osmotică. Se folosesc în hemoptizii, hemoragii, sub forma soluției injectabile apoase 1%. Sînt folosite în tehnica farmaceutică ca factori viscozifianți sau de aglutinare.

Mucilagiile prin capacitatea de gonflare, absorb la nivel intestinal apă, își măresc volumul și cu aceasta măresc și volumul bolului fecal, care, la rîndul său, activează peristaltismul acestuia. Sînt în plus emoliente, analeptice și reconstituante iar în tehnica farmaceutică unele mucilagii (marine) sînt folosite ca stabilizante și gelifiante. Sînt utilizate în bacteriologie pentru prepararea mediilor de cultură.

Gumele sînt și ele dotate cu proprietăți topice și emoliente. Mențin apa la suprafața pielii, din care cauză sînt folosite în tratamentul unor

În ce privește localizarea *gumelor*, acestea se comportă ca și mucilagiile. Pentru reacțiile ce se efectuează trebuie să se țină seama de originea pectică sau celulozică.

Identificare. În scopul identificării poliuronidelor cu ajutorul unor reacții chimice, trebuie să se țină seama de proprietățile chimice ale acestor substanțe. Pentru identificare se apelează la aceleași reacții de culoare discutate în cadrul localizării în țesuturi.

Pentru determinarea componentelor (monomerilor) ce participă la formarea unei fracțiuni poliholozidice se utilizează, de preferință, tehnica analizei produșilor de hidroliză. În acest scop, după extracția principiilor poliholozidice cu apă distilată, la rece sau la cald și precipitarea lor din soluția apoasă cu amestec (V/V) etanol 95° — acetonă sau numai etanol 95°, poliuronidele brute se supun unei hidrolize acide cu acid sulfuric 2N (aproximativ 2 cc pentru 500 mg poliholozidă brută), refluxindu-se timp de 15—20 ore. Hidrolizatul se neutralizează prin saturare cu BaCO₃, precipitatul format se îndepărtează iar soluția, concentrată sub presiune redusă este apoi cercetată prin cromatografie pe hîrtie (Whatman 3) sau strat subțire de celuloză.

Sistemele de solvenți utilizate:

a. n-BuOH — acid acetic — apă (4 : 1 : 5)

b. n-BuOH — piridină — apă (6 : 4 : 3)

c. piridină — acetat de etil — apă (4 : 3 : 3) sau (1 : 2 : 2), revelarea făcîndu-se, de preferință, cu fталat de anilină; cromatogramele trebuie încălzite 5' la 110°C, pentru activarea reacției de culoare.

Deseori, înainte de hidroliză, se apelează la o fracționare a poliholozidelor prin dializă (membrană semipermeabilă N-42, Serva), față de apă, în scopul purificării.

Determinări cantitative. Deoarece, din punct de vedere al compoziției chimice, mucilagiile, gumele și pectinele sînt substanțe polimorfe, nu există reacții de identificare general valabile pentru poliuroni, astfel încît lipsește posibilitatea utilizării lor în determinarea cantitativă. Din acest motiv, se utilizează, în scopul determinării o serie de valori fizice, care însă nu reprezintă tehnici de dozare de mare exactitate, ele putînd da numai o orientare generală asupra calității produsului. Valorile fizice utilizate sînt:

— indicele de gonflare și viscozitatea extractelor apoase.

1. **Indicele de gonflare** reprezintă volumul în ml pe care 1 g produs vegetal îl ocupă, după 4 ore de gonflare în apă (sau, în cazuri speciale, alt solvent hidrofil); determinarea se execută într-un cilindru gradat. Este de menționat, că valoarea determinată nu reprezintă o constantă fizică pentru un anumit drog vegetal, ea poate fi considerată ca fiind valabilă doar pentru lotul de materie primă vegetală din care a provenit mostra analizată.

2. **Determinarea viscozității:** se determină, pentru drogurile vegetale ce conțin mucilagii, sau pentru adjuvanții farmaceutici, pe extracte apoase obținute dintr-o cantitate de material vegetal prescrisă, sau pe o soluție de o anumită concentrație. Determinarea în sine se face cu ajutorul viscozimetruului cu tub capilar sau cu bilă, exprimarea rezultatului făcîndu-se în centistokes. În tabelul 24 sînt redați indicii de gonflare și viscozitatea pentru cele mai des folosite droguri cu poliuroni.

afecțiuni dermatologice. Sînt bune medii de cultură, iar în practica farmaceutică reprezintă adjuvanți mult folosiți.

De menționat ar fi un aspect deosebit de interesant și totodată important, care abia în ultimul deceniu a început să se contureze mai clar: calitățile imunomodulatoare ale multor plante, alimentare sau medicinale, datorate tocmai conținutului în poliholoziide. Asupra cunoștințelor actuale, legate de poliholoziidele imunomodulatoare vom reveni în cadrul capitolelui rezervat principiilor active naturale ce întrevin în reglarea proceselor imunitare.

Bibliografie

1. WAGNER H. — Pharmazeutische Biologie-Drogen und ihre Inhaltsstoffe, G. Fischer Verlag, Stuttgart, 1985.
2. NUHN P. — Pharmazie, 1985, 40 (1), 1.
3. WAGNER H., FEIL B., BLADT S. — Deutsch. Apoth. Ztg., 124, 194 1984.
4. GRZYBEK J., OCHOTNICKI A., KOHLMÜNZER S. — Herba hungarica 22 (2), 65, 1983.
5. CIULEI I., SOMMER L., ISTUDOR V. — Farmacognozie, vol. I, IMF, București, 1979.
6. TEUSCHER E. — Pharmakognosie, Akademie Verlag Berlin, vol. I, 13, 1987.
7. GRIGORESCU EM., STĂNESCU U. — Farmacognozie, I.M.F., Iași, vol. I, 1974.

1.2.1. Pectina

Substanță amorfă, de culoare albă cu diverse nuanțe, de la galben deschis pînă la cenușiu, pectina se extrage prin diverse procedee din fructe.

Este o substanță cu reacție neutră, dînd cu apa soluții coloidale, care în prezența zaharozei și în mediu ușor acid gelifică (jeleurile de fructe), în soluții alcaline dizolvîndu-se datorită formării de pectați, solubili.

Preparare. Din fructe (mere, pere, citrice, gutui), pectina se prepară prin presarea acestora, cînd se obține suc celular, în care pectinele se găsesc solubilizate. Acest suc se purifică prin îndepărtarea sărurilor de calciu și a proteinelor, prin precipitarea primelor cu acid oxalic și cu tanin, a ultimelor.

După îndepărtarea sedimentului prin filtrare, pectinele se precipită din soluție prin tratare cu alcool în exces și filtrare, după care urmează spălarea și uscarea masei obținute.

Pectina se mai poate obține și din sfeclă, după procedee ce constituie obiectul unor patente, dar care în esență, reprezintă variante ale uneia și aceleiași scheme; extracția cu apă, precipitare cu alcool, purificare, uscare.

Intrebuintări. Se utilizează pectina în tratamentul diareei, a unor gastroenterite, mai ales în pediatrie, ca pansament gastric în terapia ulcerului; soluția 2%, sterilă, se utilizează (aplicare i.v.) ca hemostatic respectiv, ca înlocuitor de plasmă. În industria farmaceutică se utilizează ca vîscosifiant în preparare unor suspensii, emulsii sau siropuri. De asemenea se folosește ca adjuvant în tabletare.

Din pectină se pot obține prin transformări semisintetice mucopolizaharide, înlocuitori ai mucopolizaharidelor de tip heparinoid.

1.2.2. Acaciae gummi — Gummi arabicum

Reprezintă produsul uscat în contact cu aerul, provenit prin exudație, din tulpina unor specii africane de *Acacia* (*A. senegal*, *Acacia vereke*) din familia *Mimosaceae*, care în regiunile unde crește este denumit popular „arboarele alb de gumă”.

Sub denumirea de „kami”, guma arabică era cunoscută de egipteni deja cu 1700 ani î.e.n., la greci ea ajungînd sub numele de „kommi”, pentru ca astăzi, prin deformare, să fie numită „gummi”.

În Europa a ajuns prin comerțul arab și de aici, denumirea de gumă arabică.

Teritoriile din care se recoltează guma arabică sînt cele cuprinse între Nilul Alb și Nilul Albastru, cu centrul de greutate în Sudan.

Obținerea produsului. Gelul care a luat naștere în interiorul trunchiului de *Acacia*, ca urmare a procesului de gomoză, creează o presiune internă puternică.

În cazul de față, guma ia naștere în interiorul scoarței, în zona din afara cambiumului libero-lemnos. Zicem că are o direcție de formare centrifugă. Ca atare, fiind aproape de scoarța externă a arborelui, cînd va găsi un spațiu liber către exterior, datorită presiunii, va exuda prin acesta în cantitate mare.

Astfel de spații libere, orificii, fisuri, pot fi naturale ca urmare a sfîșierii scoarței, sau datorită înțepăturilor unor insecte.

Gelul care exudă se adună la exterior în picături mai mici sau mai mari, pînă la dimensiunile unei castane, cu o consistență viscoasă, care la aer se întăresc și sub acțiunea acestuia, combinată cu cea a vîntului și a soarelui, devin opace, nete și formează o mulțime de fisuri minuscule.

În timpul străbaterii scoarței, ca și în contactul cu suberul tulpinii, după exudare, gelul dizolvă și extrage taninuri, pigmenți, substanțe oxidabile, care în condițiunile solidificării gumei îi imprimă acesteia o colorație de la gălbui pînă la brun; se numește această gumă „Wady” sau sălbatică. Pentru a evita aceste inconveniente se recoltează guma de pe arbori cultivați, provocînd exudarea prin procedee artificiale. Acest lucru se face decorticînd scoarța arborelui, cu ajutorul unor cuțite speciale, sub formă de fișii de 3—5 cm lățime și 30—50 cm lungime, dar fără a atinge cambiumul.

Decorticarea se efectuează după ce anotimpul ploios (sfîrșitului lui noiembrie) a încetat și poartă denumirea de „tapping”. Pe suprafețele decorticate apar picăturile de gumă care se măresc, se întăresc și după 30—40 de zile sînt colectate cu mîna. Nemaiavînd un țesut colorat de străbătut, nici sferele de gumă nu vor mai fi colorate. Colectarea durează pînă în iunie, anul viitor.

Gumele colectate se usucă la soare, cînd se obține sortul cel mai bun; dacă se usucă într-un loc închis, acoperit, se obțin sorturi inferioare.

Se cunosc două sorturi comerciale mai importante de gumă arabică ce corespund cerințelor prevăzute de farmacopeea noastră:

Guma de Kordofan, se recoltează în Sudan, se adună la Karthum și se exportă prin portul Alexandria.

Guma de Senegal, se recoltează din Senegambia și se exportă prin orașul Bordeaux.

Caractere macroscopice. Se prezintă sub formă de bucăți mai mult sau mai puțin sferice, de mărimi variabile, sau de forme neregulate. De obicei sînt goale în interior.

Suprafața granulelor de gumă, sau chiar masa întreagă, poate să fie mai puțin sau foarte abundent fisurată. În funcție de mulțimea fisurilor, ele pot fi translucide sau opace.

Spărtura este concoidală, netedă, adesea desfăcîndu-se prin lovire în lame subțiri, cu margini ascuțite, lucioase, sticloase, transparente.

Guma de bună calitate este de culoare albă, alb-gălbuie, la sorturile de calitate inferioară mergînd pînă la brun, totodată fiind opace.

Pulberea gumei de calitate este de culoare albă.

Este lipsită de miros, iar gustul este mucilaginos.

Compoziția chimică. Guma arabică este formată dintr-o parte solubilă și una insolubilă. Frațiunea insolubilă nu trece de 1% din conținutul total și în prezența apei formează un gel.

Partea solubilă în apă are reacție acidă și este alcătuită din arabină, la rîndul său formată din sărurile de calciu, potasiu și magneziu, ale acidului arabic (arabinic sau gumic) și ale acidului poliarabinic; posedă o greutate moleculară de circa 250000D.

Acidul arabinic, prin hidroliză acidă, conduce la glucoză, arabinoză și ramnoză, alături de un nucleu ozuronic rezistent la hidroliză și format, la rîndul său, din polimerii unui acid aldobionic (acidul glucuronic + galactoză sau 6-glucuronogalactoză).

Guma arabică mai conține enzime și anume emulsină, amilază și mai ales peroxidază. Datorită prezenței peroxidazei, guma arabică este capabilă să oxideze corpii cu caracter fenolic sau care conțin azot în moleculă.

Astfel, morfina este transformată în oxidimorfină iar piramidonul este oxidat la un compus colorat albastru. Din această cauză, guma arabică prezintă incompatibilitate cu o serie de substanțe, prin acțiunea sa oxidantă asupra lor și de aceasta trebuie să se țină seama, la elaborarea preparatelor farmaceutice.

Guma arabică trebuie să aibă o umiditate de cel mult 15%; la calcinare să nu dea mai mult de 5% cenușă.

Identificare. Acțiunea oxidantă a gumei arabice este utilizată pentru efectuarea unor reacții de identificare și diferențiere față de alte gume.

Astfel, în prezența benzidinei, la adăugare de apă oxigenată se formează o colorație albastră, datorită descompunerii peroxidazice a peroxidului de hidrogen care pune în libertate oxigen activ și care, la rîndul său, oxidează benzidina la forma sa chinoniminică. Aceeași colorație se produce în prezența tincturii de guaiac, prin transformarea acidului guaiaconic conținut de aceasta, într-o ozonidă de culoare albastră.

Soluțiile apoase de gumă arabică precipită la tratarea cu alcool, sau acetat bazic de plumb și nu precipită cu acetatul neutru de plumb.

Dacă dintr-o soluție apoasă se îndepărtează poliuronidele, prin precipitare cu alcool acidulat cu acid acetic și filtrare, soluția rămasă reacționează cu oxalatul de amoniu, datorită ionului calciu provenit din deplasarea arabinaților.

Acțiune și întrebuințări. Guma arabică are proprietăți emoliente. Se folosește pentru obținerea unor preparate ca *Potio Gummosa* (*Julep gumos*), *Mucilago Gummi arabici*.

Datorită proprietăților coloidale ale soluțiilor sale, este utilizată ca emulgator anion-activ pentru obținerea unor emulsii cum este cea de untură de pește (*Emulsio Olei Jecoris aselli compositum*).

Ca liant, intră în compoziția pilulelor, tabletelor etc.

Pentru a nu acționa ca oxidant în preparatele galenice, se folosește guma arabică desenzimată, prin tratarea sa cu alcool fierbinte, urmată de esorare și uscare. F.R. X. recomandă încălzirea soluției apoase, timp de 30 minute pe baia de apă în fierbere, după care se evaporă la sec sub presiune redusă și se pulverizează fin. Ea nu trebuie să mai dea reacțiile cu benzidina și tinctura de guaiac.

1.2.3. *Tragacanthae gummi*

Ca și guma arabică, reprezintă tot un produs de exudație, uscat la aer, obținut prin inciziile practice în ramurile și tulpinile unor specii de *Astragalus* (*Astragalus gummifer* Labill., *Astragalus verus* Oliv.) din familia Fabaceae.

Regiunile cele mai mari producătoare, care corespund și regiunilor de maximă răspîndire a plantei, sînt Grecia, Siria, Liban, Iran, Irak.

O gumă foarte asemănătoare se recoltează de la specia *Astragalus pilletocladus*, răspîndită și cultivată în Transcaucazia.

Formarea gumei. Spre deosebire de guma arabică, guma tragacanta are un mod de formare centripet. Gelificarea celulelor se produce în parenchimul central al tulpinei, de la cambiu spre interior. Mai întîi, membranele celulare se îngroașă, apoi se gelifică și înglobează conținutul citoplasmatic cu amidonul pe care-l conțin. Gelificarea se produce mai întîi la celulele lemnului primar și al razelor medulare primare, întinzîndu-se apoi și la restul parenchimului.

Sub presiunea creată, mucilagul, înglobînd conținutul celulelor gelificate, este expulzat prin fisuri.

Obținerea produsului. Guma tragacanta exudă în mod natural prin fisurile scoarței sau înțepăturile provocate de insecte. Gelul, destul de vîscos, păstrează de obicei forma orificiului prin care a exudat și în această formă, în contact cu aerul, se întărește. În aceeași măsură însă, el este împins de presiunea gelului rămas în interior, astfel că orificiul prin care a exudat nu se blochează. În felul acesta, dacă orificiul de ieșire a fost punctiform, pe trunchiul de *Astragalus* va lua naștere un ghem alcătuit din firul de gumă care a exudat întocmai ca printr-o filieră.

De aceea, guma tragacanta se prezintă în fragmente de forma orificiului de exudare și numai atunci cînd exudarea s-a făcut foarte rapid se prezintă sub forma unor mase amorfe.

Pentru mărirea randamentului se provoacă exudația, în mod artificial, cu ajutorul unor incizii practicate în trunchiul arborelui.

În funcție de instrumentul folosit, guma se va prezenta în formă de benzi, vermiformă, gheme diforme etc.

Cea mai bună gumă de tragacanta este astăzi cea de Smirna, Bagdad și Basora, altădată prima producătoare fiind Grecia.

Ca sorturi comerciale se cunosc; 1) sorts; 2) vermicelli și 3) flake sau *Persian tragacanth*, cea mai bună.

Caractere macroscopice. Se prezintă sub formă de fragmente vermiculare, lamelare, sau plăci neregulate, translucide, cornoase, striate la suprafață, care se pulverizează greu. Cele mai multe farmacopei oficializează numai tragacanta în formă de benzi. De regulă, benzile sînt late de 1,5—2 cm și lungi de 2—7 cm.

Culoarea este alb-gălbuie; este lipsită de miros iar gustul este mucilaginos.

În apă se dizolvă foarte puțin, necesitînd un timp îndelungat de umflare.

Caractere microscopice. Pulberea, montată în glicerină se prezintă la microscop sub forma unor fragmente sticloase, cu fețe concoidale.

Dacă se lasă să se îmbibe cu apă și apoi să se dizolve, după care se filtrează, pe hîrtia de filtru rămîne un sediment care la tratare cu soluția Lugol se albăstrește, iar la microscop pot fi văzute granule de amidon, resturi de vase și sclerenchim (deosebire de guma arabică).

Amidonul provine din conținutul celular negelificat, iar resturile de țesut provin din dislocarea pereților orificiului prin care a exudat, sub presiune, mucilagul.

Compoziție chimică. Tragacanta reprezintă tipul de gumă așa-zis insolubilă. În realitate, ea și guma arabică ea este formată din două fracțiuni (solubilă și insolubilă în apă) însă în proporții și cu compoziții diferite.

Astfel, partea insolubilă, în proporție de aproximativ 60—75% poartă denumirea de basorină și este alcătuită dintr-un polizaharid neutru cu o greutate moleculară ce poate ajunge pînă la 600000D.

Partea solubilă în apă și care are reacție ușor acidă, este formată din tragacantină (G.M. peste 10.000), care ajunge pînă la 30% din compoziția gumei de tragacanta.

Tragacanta este, la rîndul său, formată din acid tragacantic și un arabinogalactan, poliuronid format din acid galacturonic, fucoză xiloză, arabinoză și alte oze.

Compoziția și proporțiile aproximative ale celor două fracțiuni sînt indicate în tabelul 25.

Ea mai conține 2—3% amidon și în schimb nu conține enzime și mai ales oxidaze.

Soluția apoasă de tragacanta precipită cu acetatul de plumb. Totodată, aceeași soluție filtrată, nu trebuie să se înroșească sau să se înălăstrească cu iodul, ceea ce ar demonstra existența unor amidonuri sau dextrine adăugate în scopuri frauduloase.

Spre deosebire de guma arabică, tragacanta nu trebuie să conțină enzime (reacția cu benzină sau tinctură de guaiac e negativă). În caz

TABELUL 25

Compoziția acidului tragacantic și a arabinogalactanului din compoziția tragacantinei

Component	Acid tragacantic	Arabinogalactan
Acid D-galacturonic	40%	3%
D galactoză	4%	12%
D xiloză	40%	—
L fucoză	10%	—
L-arabinoză	—	70%
L-ramnoză	—	urme

că reacțiile amintite sînt pozitive, avem proba impurificării cu gumă arabică.

F.R. IX-a. prevede și controlul existenței, în produs, a unor gume străine, ca guma de sterculia. De aceea, tragacanta varitabilă nu trebuie să dezvolte la pulverizare un astfel de miros.

Determinări calitative. Se poate stabili calitatea gumei de tragacanta prin determinarea gradului de vîscozitate al mucilagiului, obținut în apă, sau prin determinarea cenușei ce nu trebuie să depășească 3,5%.

Intrebuințări. Datorită puterii sale de gonflare guma tragacanta se folosește ca laxativ, datorită stimulării peristaltismului intestinal.

Se folosește mai rar ca emulgator și mai ales ca excipient pilular sau la fabricarea tabletelor și drajeurilor, ca agent de aglutinare. Intră în compoziția unguentelor hidrofobe, se folosește la fabricarea cimentului dentar în stomatologie. Are o largă aplicare în industria textilă și alimentară.

Deoarece cele două gume, descrise, sînt produse din import, s-a încercat înlocuirea lor, în țara noastră, cu guma de cireș (*Prunus cerasus*).

Guma obținută este însă colorată și insolubilă.

1.2.4. Agar-Agar

Agarul reprezintă un produs de prelucrare al materialului vegetal, în sensul obținerii sale prin gelificarea decoctului preparat din diferite specii de alge roșii, originare din mările și oceanele Extremului Orient (Japonia, China, Ceylon).

Numai în Marea Japoniei există 51 specii de alge roșii din care se poate obține agar, dar nu toate se folosesc în scopul extracției industriale. În general, se valorifică speciile cu un conținut de peste 70%.

Cele mai importante specii fac parte din genurile *Gelidium*, *Gracilaria*, *Eucheuma*, *Pterocladia*, după cum urmează: *Gelidium subcostatum*, *Gelidium japonicum*, *Gelidium pusillum*, *Gelidium polycladum*, *Gelidium crinale*, *Gracilaria lichenoides*, *Gracilaria confervoides*, *Eucheuma spinosum*, *Eucheuma muricatum*, *Pterocladia capillacea*, *Pterocladia lucida*.

Datorită importanței produsului, ce se cere în cantități extrem de mari (numai Japonia exportă cîteva mii de tone anual), s-a încercat exploatarea algelor roșii și în alte țări.

Astfel, industria rusă prepară agarul din alga *Ahnfeltia plicata* existentă în Marea Albă. Țările din vestul Europei utilizează specia *Furcellaria fastigiata* iar în Marea Neagră există specia *Phylophora rubens var. nervosa* care, în urma cercetărilor, s-a dovedit a produce un agar de bună calitate, dar care încă nu a fost pusă în exploatare.

În Japonia, pentru o exploatare cât mai rațională în vederea obținerii unor randamente mari, se fac culturi submarine din speciile cele mai productive.

Prepararea agarului. Algele necesare preparării agarului se recoltează de pe fundul mării cu ajutorul unor greble speciale. În funcție de mărimea întreprinderii de prelucrare, procesul este mai mult sau mai puțin mecanizat.

Algele recoltate se spală de nisip și de scoici cu ajutorul apei dulci, după care sînt supuse unui proces de albire, prin expunerea la soare, timp de câteva zile. Prin acțiunea razelor solare pigmentul roșu, rodofeina, este descompus și algele pierd colorația roșie, caracteristică.

După albire, se fierb cu apă dulce în proporție de 1 kg algă la 55–60 kg apă. Fierberea se face în vase deschise (cazane), însă mai modern se recurge la autoclave. În mediul de extracție al gelozei se adaugă și acid sulfuric, în proporție de 1 : 40.000, în scopul de a favoriza o ușoară hidroliză care să mărească solubilitatea macromoleculelor poliuronidice.

După fierbere, produsul se strecoară fierbinte, iar mucilagul obținut se toarnă pe platouri metalice unde se lasă să se răcească.

După gelificare, în întreprinderile manufacturiere din Japonia, se lasă să înghețe, iarna în aer liber, cu care ocazie o parte din apă este expulzată din gel. Restul se taie în bucăți paralelipipedice și se usucă la o temperatură moderată sau la soare când bucățile destul de groase de gel pierd toată apa și rămîn ca niște fire subțiri.

Procedeele moderne, care obțin gelul prin autoclavare, produc înghețarea în frigider de mare capacitate, îndepărtează apa în vid sau prin centrifugare iar uscarea se face cu grijă pentru a se obține un produs cât mai alb cu puțință. Uneori produsul se pulverizează.

Caractere macroscopice. Se prezintă sub formă de fișii înguste, mai mult sau mai puțin ondulate, încrețite și compresate în plăci mari, sau ambalate în pachete de 100 g. Se mai poate prezenta și sub formă de pulbere albă.

Firele de agar sînt de obicei lungi de 30–35 cm, late de 5–6 cm și groase de 0,1–0,3 mm. Sînt flexibile, de culoare alb-gălbui sau alb-cenușie, translucide, strălucitoare.

Sînt lipsite de miros, iar gustul este mucilaginos.

În apă rece se umflă dar nu se dizolvă. În proporție de 0,5% este complet solubil în apă fierbinte dînd o soluție coloidală care, prin răcire, se prinde într-un gel consistent și care, la reîncălzire, se lichefiază.

Compoziția chimică. Agarul este format din 2 fracțiuni: agaroza (70%) și agarpectina (30%).

Agaroza este un polimer liniar, format alternativ din β -D-galactoză și 3,6-anhidro- α -L-galactoză, legate $\alpha 1 \rightarrow 3$ și respectiv $\beta 1 \rightarrow 4$.

Agarpectina este un polimer cu structură mult mai complexă, în molecula căreia unități β -D-galactoză sînt legate între ele $\beta 1 \rightarrow 3$, oxidrilul

din poziția 6 fiind esterificat cu acid sulfuric, în parte legat ciclocetalic de acid glucuronic sau succinic.

Geloza mai conține 20% apă, 3,5% celuloză, 4% substanțe minerale și 1–2% proteine care nu pot fi puse în evidență decît cu mare greutate.

Pentru caracterizarea agarului se determină umiditatea (maximum 22%) și cenușa (cel mult 8%), ca și puterea de gelificare și vîscozitatea soluției, de o anumită concentrație. Cu iodul, geloza se colorează de la albastru-negru la violet.

Acțiune și întrebuințări. Datorită proprietăților generale ale mucilagiilor, are acțiune laxativă, deoarece prin umflare mărește bolul fecal și favorizează totodată dezvoltarea florei intestinale, influențînd peristaltismul. Datorită proprietăților emoliente poate fi utilizat ca pansament gastric sau intestinal.

Cea mai largă utilizare o găsește în microbiologie unde este folosit ca mediu de cultură.

În tehnica farmaceutică, geloza este folosită adesea ca stabilizator pentru emulsii, agent de dezagregare pentru tablete, excipient la elaborarea ovulelor și supozitoarelor. Mai este folosit în industria alimentară (patiserie), fotografie și cosmetică.

În cosmetică folosește ca agent vîscozifiant pentru paste de dinți, șampoane, fixative pentru păr, gelifiant pentru dezodorante (roll on), creme, loțiuni, măști, mai este utilizat în industria cauciucului și în pictură, ca agent de îngroșare.

1.2.5. Carrageen

Denumirea de *carrageen* provine din limba irlandeză și definește produsul constituit din talul a două alge roșii *Chondrus crispus* Lyngby, originară de pe coastele Americii de Sud și *Gigartina mamillosa* Agardh, originară de pe coastele Angliei, Bretaniei, Norvegiei, Insulelor Hebride și Orkney.

Recoltarea se face cu mîna, cu greble speciale, de pe fundul mării sau de pe plajă, unde sînt aduse de valuri. După recoltare, se spală cu apă și se usucă la soare, cînd suferă, concomitent, un proces de decolorare. Astăzi, alga în sine nu mai este folosită, lucrîndu-se cu carrageenanii izolați. În acest scop, algele se fierb cu apă pentru extracția poliholozidelor, după care, din siropul separat prin filtrare, se precipită cu un monosolvent, de predilecție alcool izopropilic. Precipitatul separat se usucă, după etalare pe valțuri (tamburi) rotative, la temperaturi de 40°–50°.

Caractere macroscopice. În cazul produsului brut (talul algelor), acesta se prezintă sub forma unei mase de culoare alb-gălbui, de consistență cartilaginoasă, divizat în numeroase segmente lamelare, cu aspect ondulat. În apă rece se umflă, tratat cu 30 părți apă caldă (50°) dă un gel vîscos, care la rece se prinde într-o masă opacă, solidă.

Carrageenanii se prezintă sub formă de pulbere de culoare alb-cenușie sau alb-gălbui, inodoră, cu gust mucilaginos și aceleași proprietăți coloidale descrise mai sus.

Compoziție chimică. Din punct de vedere chimic, conține așa-numita α -caragenină (sau α -carrageenan) care este de fapt un amestec de cel puțin 4 componente, polimeri ai β -D-galactozo-4-sulfatului, ca unitate de bază,

ce alternează în structura intracatenară cu 3,6-anhidro- α -D-galactoză (k-caragenina sau K-carrageenan), 3,6-anhidro- α -D-galactozo-2-sulfat (i-caragenina sau i-carrageenan), β -D-galactozo-6-sulfatul sau β -D-galactozo-2,6-disulfat (λ -caragenina sau λ -carrageenan).

Polimerul cantitativ cel mai abundent este k-caragenina, așa cum reiese și din raportul celor 4 comonomeri ai β -D-galactozo-4-sulfatului obținuți în urma hidrolizei acide. Se poate concluda deci, că cei patru polimeri componenți ai x-carageninei sînt formați dintr-o catenă liniară, în care β -D-galactozo-4-sulfatul (I), alternează legîndu-se $\alpha 1 \rightarrow 3$, cu una din structurile (II), aceasta la rîndul său legîndu-se de o altă unitate β -D-galactozo-4-sulfatul printr-o legătură $\beta 1 \rightarrow 4$.

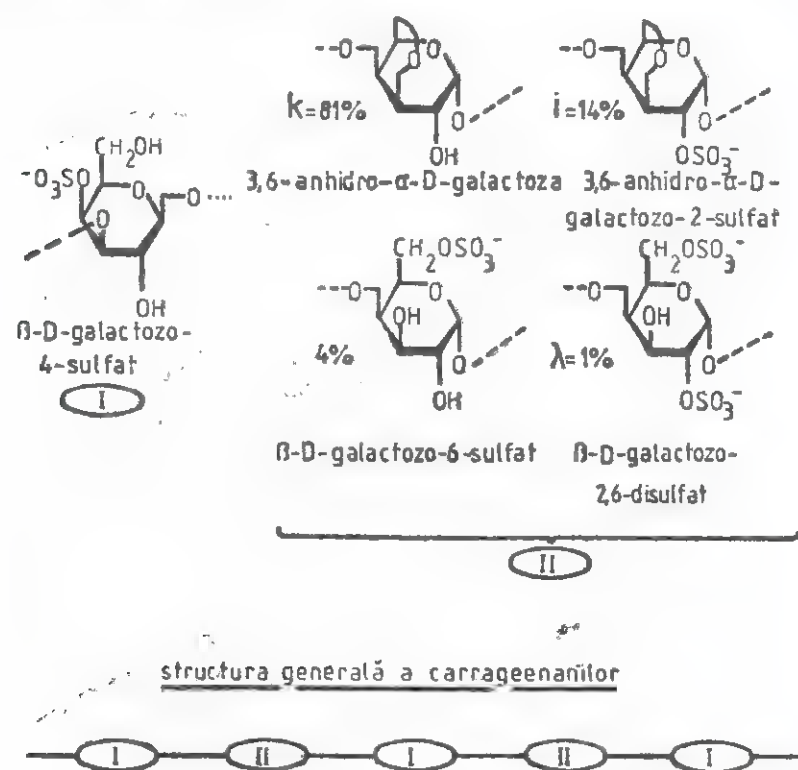


Fig. 217 — Structura carrageenanelor

Produsul vegetal neprelucrat mai conține β -caroten, vitaminele B, C și D precum și o serie de aminoacizi (în special alanină, cisteină, arginina ornitină), colesterol și derivați. Cercetări recente au demonstrat prezența în plus, la carrageenul provenit de la specii de *Gigartina* (în special *Gstellata*) a hordeninei (N, N-dimetiltriptamină).

Acțiune și întrebuințări. Sub formă de decoct 5/10.000 era folosit altădată ca pectoral. Acum este folosit mai mult datorită proprietăților

de emulgator al mucilagului ce-l conține. Asemenea algiatilor, din carra-geen se prepară caraghenati, cu largă utilizare industrială.

Mucilagul izolat este utilizat ca pansament gastric în tratamentul ulcerului.

De curînd a fost descoperită acțiunea hipocolesterolizantă a carageninei.

Industria de medicamente fabrică produsul Galcorin sub formă de granule, cu aplicație majoră în constipații cronice, gastrite, duodenite, ileite.

1.2.6. Laminariae stipes

Sub această denumire se înțelege produsul format din cauloidul speciilor de alge brune din genul *Laminaria*: *L. cloustoni*, *L. flexicaulis*, *L. saccharina*, originare din Oceanul Atlantic, Marea Nordului și Canalul Mîneei.

Talul acestor alge brune (*Phaeophyceae*) este bine dezvoltat, manifestînd o serie de analogii cu plantele terestre, prin diferențierea a 3 porțiuni distincte: porțiunea fixatoare, numită rizoid, corespunzînd rădăcinii la plantele superioare; o zonă cilindrică, numită cauloid și avînd asemănare cu pețiolul frunzelor și o porțiune asemănătoare frunzei și avînd același rol, denumită filoid.

Erau folosite, tocmai porțiunile centrale, fasonate, cauloidul, de unde și denumirea (totuși inadecvată) de *stipes* sau *stipites*.

Caractere macroscopice. În scopuri terapeutice se folosesc stipii după îndepărtarea frondelor și a cramponelor fixatoare.

Se prezintă ca fragmente sau bastonașe cilindrice, drepte sau ușor curbate, dure, cornoase, striate longitudinal, prezentînd la exterior o eflorescență, îndeosebi cînd sînt nedecorticate.

Eflorescența este alcătuită din microcristale de ficită, polioli asemănător manitolului.

În farmacie se utilizează produsul decorticat, cînd se prezintă sub forma unor baghete fasonate, cilindrice, netede, avînd la unul din capete un orificiu prin care este trecut un fir de mătase. Cu ajutorul acestuia pot fi retrase din cavitățile în care au fost introduse.

Pentru aseptie, bastonașele de laminaria se păstrează în eprubete cu alcool.

Cele ce se folosesc în scopuri medicale sînt lungi de 10—25 cm și groase de 2—10 mm.

Compoziția chimică. Componentul principal este poliholozida, așa-numita algină sau acid alginic, care poate ajunge pînă la 40% din conținutul uscat al laminariei, alături de care se mai găsește fucoidină și laminarină.

Acidul alginic, componentă poliholozidică frecvent întîlnită la *Phaeophyceae*, este un amestec a 2 heteropolimeri, formați din acid manuronic și acid guluronic. Diferența dintre ei este aceea, că unul din polimeri este de fapt un acid polimanuronic în a cărei catenă liniară se integrează, din loc în loc, acid guluronic, în timp ce la al doilea, preponderent este acidul guluronic, la care se adaugă, în proporție mai mică, acidul manuronic. Legarea unităților de acizi uronici între ei este de tip $\beta 1 \rightarrow 4$.

Fucoidina din *Laminaria* este un homopolimer cu catena lineară constituită din L-fucoză esterificată în proporție de 33% cu acid sulfuric.

Laminarina, alt compus macromolecular existent în speciile de *Laminaria*, reprezintă un manitol-glucan, cu o structură complexă. Structura laminarinei variază în funcție de specia de *Laminaria* de la care provine;

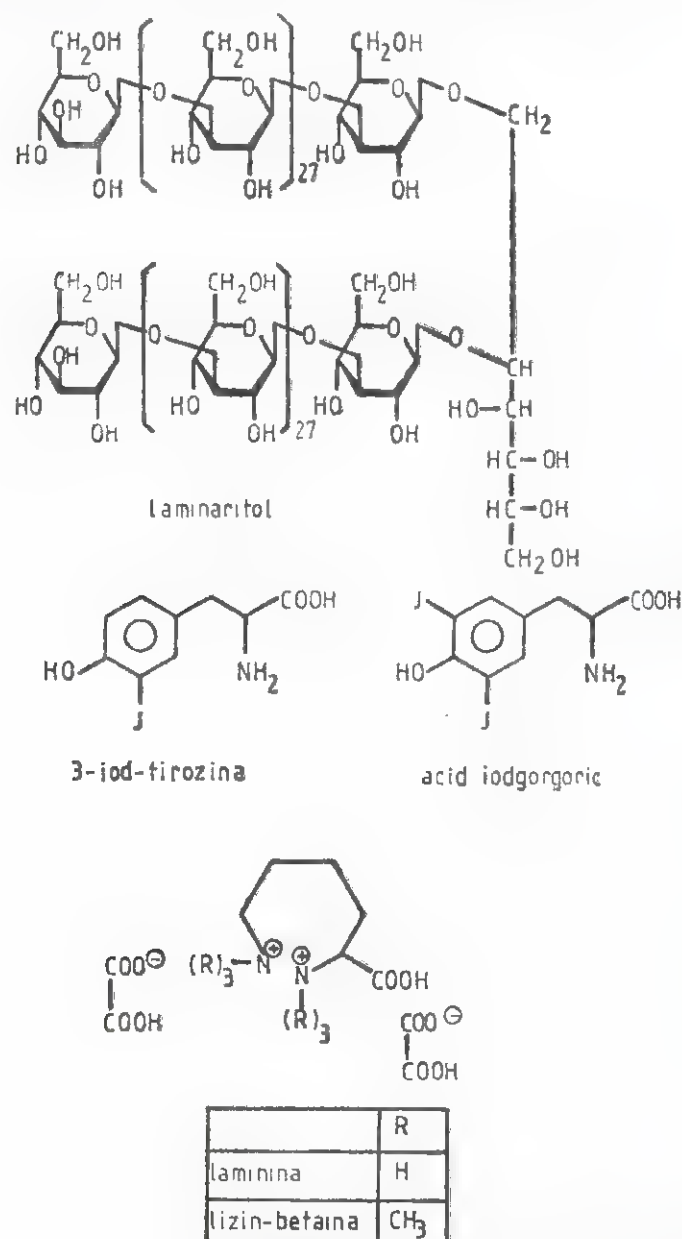


Fig. 218 — Structurile chimice ale compușilor din *Laminariae* ^{stipes}

astfel, *Laminaria digitata* furnizează o laminarină solubilă în apă, la rece, în timp ce laminarina extrasă din *L. cloustoni* se solvă numai la cald. Laminarina ușor solubilă (mai studiată), este constituită din 2 componente: laminaritolul și laminaroza, ultima cu structura încă neelucidată. De altfel, nu se știe încă precis, dacă laminaroza nu prezintă cumva un artefact rezultat în timpul prelucrărilor la care a fost supusă laminarina în scopul determinării structurii sale; alți autori presupun că ea reprezintă un stadiu intermediar în biosinteza laminaritolului. Oricum ar fi, laminaritolul furnizează la hidroliză acidă pe lângă D-manitol, cinci alți produși de degradare și anume: 1-O-β-glucopiranozil-D-manitol, 1-O-β-laminaribiozil-D-manitol, D-glucoză, laminaritrioză și gențiobioză. Manitolul, aflat la capătul terminal al laminaritolului, poate fi considerat ca aglicon, catena glucidică macromoleculară dând manitolglucanului statutul de glicozidă. Asocierea monomerilor în structura laminaritolului se face prin legături β1→3 și mai puțin β1→6 glicozidice pentru laminarina solubilă la rece, în timp ce, pentru polimerul solubil în apă caldă, legăturile β1→6 par a fi mai frecvente.

Laminarina servește ca materie primă pentru extracția manitolului, utilizat în industria de medicamente, dar și la fabricarea unor fibre și uleiuri sicative sintetice, dar se folosește și în terapeutică datorită calităților hipolipemice și de inhibitor al coagulării sîngelui.

În afara poliholozidelor, în *Laminaria* se mai găsesc: alanină, cisteină, triptofan, arginină precum și doi derivați de tirozină mai rar întâlniți: acidul iodgorgoric și 3-iodtirozină; mai conțin colină și o serie de betaine (glicinbetaina și γ-butin-betaina sub forma dioxalaților), β-caroten, luteină, fucoxantină, vitamina B₁ și C, alături de săruri și oxizi ai unor elemente ca: Mg, Co, Fe, K, Mn, S, P, N, Br, As, Na.

Ațiune și întrebuințări. Prin hidratare, laminaria se umflă pînă la de 10 ori volumul său, fără a pierde însă din consistență și rigiditate. Datorită acestei proprietăți este utilizată în chirurgie și ginecologie în vederea dilatării unor cavități ce vor suferi un proces operatoriu.

Aceleași proprietăți, de umflare, o fac să fie folosită sub formă de pulbere, ca laxativ.

Conținutul mare în glucide ca și celelalte substanțe ce le conține, fac din laminaria un bun aliment energetic pentru care lucru a și fost folosită, în special sub formă de făină de laminaria.

Astăzi, laminaria nu mai este folosită decît în cazuri speciale în chirurgia ginecologică, servind la extracția industrială a acidului alginic din care se obțin algați cu greutate moleculară de ordinul 2×10⁵, de înaltă vîscozitate. Algații comerciali sînt: alginatul de propilenglicol, alginatul de sodiu, potasiu, amoniu, calciu și magneziu.

Algații de calciu și magneziu sînt insolubili în apă, pe cînd sărurile alcaline ale acidului alginic sînt foarte solubile. Pentru obținerea algaților, algele tocate și spălate cu o soluție foarte diluată de acid clorhidric (pentru a elimina sărurile și glucidele solubile), se extrag la fierbere cu o soluție de carbonat de sodiu. Soluția filtrată se precipită cu clorură de calciu, se descompune sarea de calciu cu acizi, se solvă din nou în alcali și se precipită cu acizi pînă la purificare.

Alginații de sodiu, potasiu și amoniu sînt mult folosiți la prepararea unguentelor, ca agenți de îngroșare, de emulsionare sau de dezagregare pentru tablete, dragele și granulate, ca adeziv, sau la obținerea unor soluții cu diferite grade de viscozitate, în concentrație de 1–3%.

Alginatul de calciu poate servi ca hemostatic, administrat extern.

Sînt folosiți de asemenea în industria alimentară și textilă.

Proprietățile gonflante ale acidului alginic se datoresc capacității sale de a absorbi pînă la 100 p din greutatea sa apă.

Astăzi în afara speciilor de *Laminaria* menționate se mai utilizează, pentru extracția acidului alginic, următoarele specii de alge brune: *Laminaria hyperborea*, *Macrocystis pyrifera*, *Fucus serrata* și *Ascophyllum nodosum*.

Trebuie specificat însă, că izolarea acidului alginic din *A. nodosum* necesită o prelucrare mai avansată, deoarece, această specie mai conține alte două poliholozide: fucoidanul (sulfat de glucuronoxilofucan, alcătuit din L-fucoză, D-xiloză, acid glucuronic, sub forma esterilor sulfurici, și proteină) și ascofilanul (constituit din fucoză, glucoronat de sodiu, acid sulfuric și proteină).

1.2.7. *Fucus vesiculosus*

Reprezintă filoidul algei brune *Fucus vesiculosus*, constituit în masă și aruncat de valuri, de-a lungul țărmurilor nordice, stîlcoase. Local, poartă denumirea de varech.

Filoidul, format din lamine ramificate dihotomic, de culoare brună prin uscare, lung de peste 1 m, prezintă de-a lungul unei nervuri mediane vezicule flotoare, un fel de bășicuțe umplute cu aer. Are un gust mucilaginos, puternic neplăcut și un miros caracteristic, iodat, de algă.

Compoziția chimică. Conține, pe lîngă acid alginic, laminarină și mucilag de natură pectică, fucoidină în proporție de pînă la 60%. De asemenea, conține fucosterol, β -caroten, fucoxantină, violaxantină, luteină, zeaxantină și derivați organici iodurați.

Acțiune și întrebuințări. Datorită conținutului în derivați iodurați organici se utilizează în cura de slăbire, a adiposilor cu mixedem, ca activator al funcției tiroidine, în gușă, scrofuloză, ateroscleroză.

Bibliografie

1. USMANGHANI K., SHAMEEL M., SUALEH M., KHAN K. H., MAHMOUD Z. A. — Fitoterapia, 1984, 55 (2), 73.
2. HÄNSEL R., HAAS H. — Therapie mit Phytopharmaka, Springer Verlag, Berlin, 1983.
3. BLUNDEN G., GORDON S. M., KEYSSELL G. R. — J. Natural Prod. 1982, 45 (4) 449.
4. BARWELL C. J., BLUNDEN G. — J. Natural Prod., 1981, 44 (4), 500.
5. SIMIONESCU C., RUSAN V., POPA V. — Chimia algelor marine, Ed. Academiei R.S.R., București, 1974.

În ultimul timp dintr-o serie de alge brune (*Dictyopteris plagio-gramma*, *D. australis*) s-au extras principii volatile aromatate, reprezentînd amestecuri de dictiopteren A, B, C și D la care se adaugă izomeri ai n-undecatrienului, foarte apreciate în industria cosmetică, la prepararea parfumurilor (Moore R. E. și colab. — 1972).

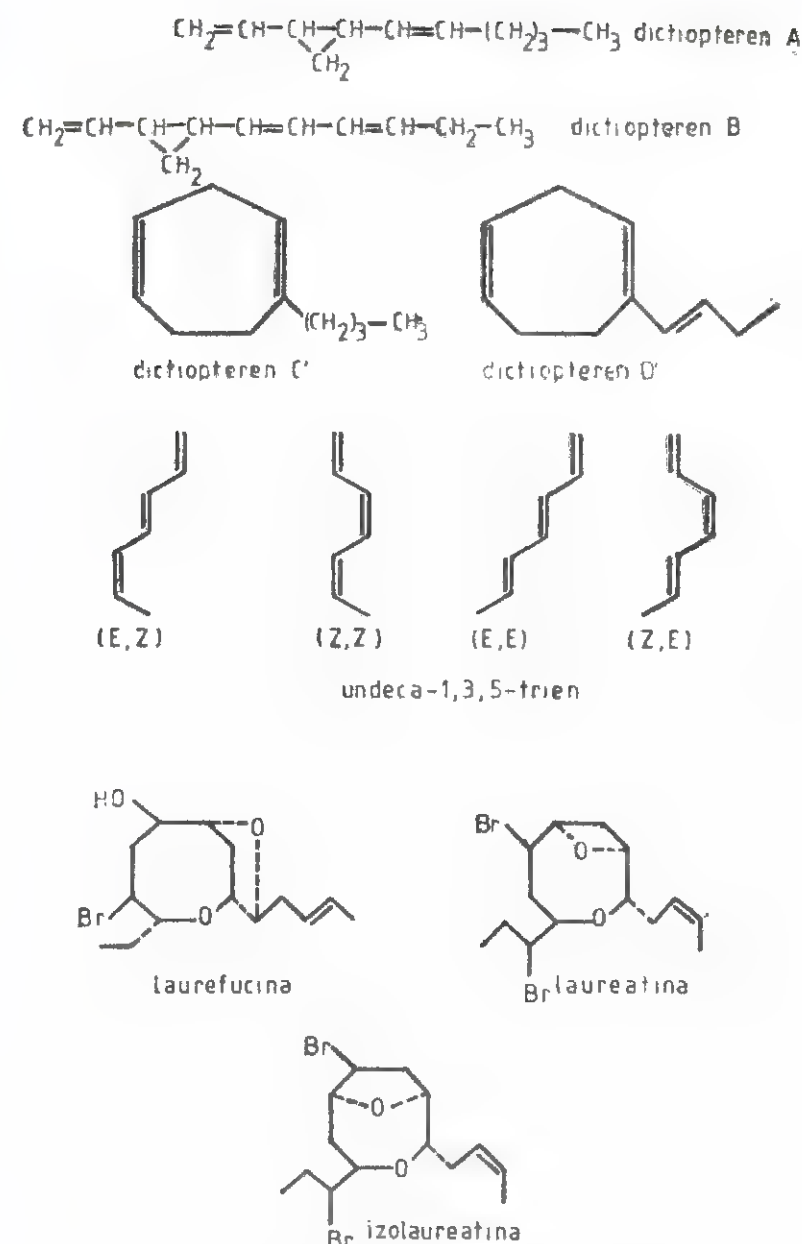


Fig. 219 — Principii volatile aromatate din alge brune

În mod analog, din alge roșii aparținînd genului *Laurencia* (*L. nipponica* și *L. glandulifera*) s-au izolat cicloeteri halogenați cu proprietăți deosebite de inhibare a unor enzime ceea ce i-a făcut interesanți pentru producătorii de medicamente, care îi folosesc drept conservanți. Aceleași

substanțe, administrate în combinație cu barbituricele prelungesc mult durata somnului, probabil prin inhibarea citocromului P 450 care intervine în metabolizarea acestora.

1.2.8. Linii semen

Semințele de in, recoltate de la specia *Linum usitatissimum* L. din familia *Linaceae*, reprezintă un produs cunoscut de mult timp. Au fost cultivate de către egipteni, cu 3000 ani î.e.n. iar Teophrast le-a folosit pentru mucilagul ce-l conține.

Obținerea produsului. Inul, fiind astăzi o plantă de mare interes industrial, a condus la obținerea a numeroase soiuri și varietăți după scopul urmărit. Astfel, *Linum usitatissimum* var. *vulgare* posedă o tulpină dreaptă, neramificată, care este utilizată în deosebi pentru obținerea de fibre textile.

În schimb, *Linum usitatissimum* var. *crepitans* este alcătuit dintr-o tulpină foarte ramificată, ce produce multe flori și reprezintă varietatea cel mai mult folosită pentru obținerea de semințe.

Recoltarea semințelor se face după completa maturizare a capsulelor, cosirea plantei, treerarea, vînturarea și eventual selecționarea semințelor obținute.

Caractere macroscopice. Se prezintă ca semințe de formă oval alungită, plate, lucioase, cu punctuații fine pe suprafața lor, dure, rotunjite la un capăt, ascuțite la celălalt. La capătul acuminat posedă lateral o adîncitură, ușor vizibilă, ce creează asimetria vîrfului și în care se află hilul și micropilul.

Lungimea lor este de 4–6 mm iar lățimea de 2,8–3 mm.

Culoarea lor este brun deschisă și sînt lipsite de miros. Dacă însă sînt zdrobite, în mojar, dezvoltă un miros caracteristic, de ulei de in. Gustul este mucilaginos, uleios.

Puse în apă se umflă, datorită mucilagului conținut în epidermă.

Caractere microscopice. Făcînd o secțiune longitudinală într-o sămînță de in se poate deosebi un tegument subțire, un endosperm mai dezvoltat și două cotiledoane care ocupă cea mai mare parte a suprafeței secțiunii. La capătul ascuțit, între cele două cotiledoane, se află plasat embrionul.

Privind, cu un grosiment mai mare, secțiunea prin tegumentul seminal, se poate observa cu ușurință, o epidermă puternic cutinizată la exterior, un țesut parenchimatic format din două rînduri de celule, un țesut mecanic alcătuit din celule scleroase, lignificate, de dimensiuni egale și orientate longitudinal radial, față de poziția tegumentului.

Sub stratul mecanic se află un țesut hrănitor alcătuit din celule foarte subțiri, cu pereții celulozici și care pot fi cu greu deosebite la microscop. Acest țesut este suprapus peste un strat de celule izodiametrice, de culoare închisă, alcătuit prin conținutul lor stratul cu pigmenți.

Celulele cu pigmenți constituie ultimul strat al tegumentului seminal, după care urmează endospermul.

În pulbere (*Farina Lini*), pot fi considerate ca elemente caracteristice celulele epidermice, poligonale, suprapuse peste țesutul parenchimatic, stratul mecanic alcătuit din fibre puternic lignificate, nu prea lungi,

dispuse în rînduri uniforme așezate, cu un lumen strîmt și adesea suprapuse peste stratul hrănitor, așezat în poziție perpendiculară față de orientarea fibrelor și alcătuit prin aceasta așa-zisul „strat transversal”.

Un alt element specific este format din celule cu pigmenți, de formă pătratică, de culoare galben brun datorită pigmentului ce-l conțin și fiind separate prin pereți celulozici, incolori, străbătuți de canalicule fine ce le dă un aspect franjurat.

Elementul predominant, în câmpul microscopic, este constituit din fragmente de cotiledoane ce formează marea masă a seminței.

Compoziția chimică. Semințele de in conțin în celulele epidermice un mucilag (3–6%) constituit dintr-un amestec de 3 fracțiuni poliholozidice, dintre care una este neutră, iar celelalte două, acide, de natură poliuronică.

Structura acestor fracțiuni nu a fost elucidată însă decît pentru polimerul neozuronic, care este format dintr-o catenă principală rezultată din glicozidarea unor unități de xiloză și poartă ramificații mixte, constituite din xiloză și arabinoză. Raportul xiloză : arabinoză pentru acest polimer este de 70 : 30.

Celelalte două fracțiuni, furnizează la hidroliză acidă, acid galacturonic și ramnoză, la care se adaugă xiloză, galactoză, arabinoză și urme de fucoză.

Mucilagul poate fi localizat în celulele epidermice, prin umflarea semințelor de in muiate în apă și introducerea apoi într-o soluție diluată (1%) de acetat de cupru. În celulele epidermei, mucilagul apare stratificat, colorat în albastru pal.

Alături de mucilag, semințele de in conțin 30–40% ulei gras, 25% proteine, 4 glicozide cianogenetice, β -D-glicozida p-cumaratului de metil (linacinamarozida) și linocafeinozida (β -D-glicozida cafeinatului de metil), ambele localizate în tegumentul seminal. Mai conțin și acid β -hidroxi- β -metilglutaric liber (fig. 220).

Dintre cele 4 glicozide cianogenetice identificate în semințele de in, 2 sînt monoglucozide iar celelalte 2, diglicozide. Monoglicozidele poartă denumirea de linamarozidă (linamarină, faseolutină) și lotaustralină, diglicozidele numindu-se linustatină și neolinustatină, prima fiind identificată de curînd și în filogenetic îndepărtata *Hevea brasiliensis*. Sub acțiunea enzimei linamaraza, care în semințe se găsește în alte celule decît cele în care sînt localizate glicozidele cianogenetice, acestea hidrolizează în prezența apei (sau a umidității) punînd în libertate acid cianhidric. Atîta vreme cît semințele de in sînt intacte, enzima nevenind în contact cu glicozidele respective, nu va realiza degradarea lor. 100 g semințe de in, pot furniza între 20–50 mg HCN.

Unele farmacopei prescriu ca oficială doar varietatea de in macrospermum, aceasta avînd sămînța mare; ori mucilagul găsindu-se în celulele epidermei, capacitatea de gonflare fiind direct proporțională cu suprafața semințelor, se controlează falsificarea cu semințe ale varietății macrospermum.

Dacă semințele de in au fost pulverizate (șrot sau făină de in), falsificarea acestora se poate face cu făină sau amidon. În acest caz se face reacția cu iod care trebuie să fie negativă (semințele mature de in nu con-

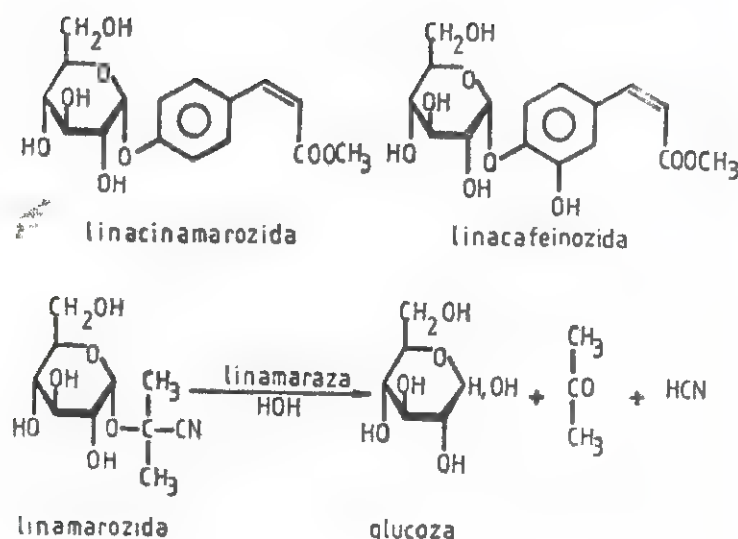


Fig. 220 — Structurile chimice ale compuşilor din *Lini* semen

țin amidon) iar pentru a pune în evidență faptul că fracțiunea lipidică (uleiul gras) nu a suferit alterări (rîncezire), se face controlul cromatografic în fază reversibilă, a gliceridelor. Cu cît cantitatea de trigliceride nesaturate e mai mare, cu atît numărul spoturilor în zona superioară a cromatogramei va fi mai mare, știut fiind că, cu cît într-o moleculă de acid gras numărul dublelor legături este mai mare, cu atît crește și polaritatea substanței, ceea ce îi conferă o mobilitate cromatografică mai mare.

Acțiuni și întrebuințări. Datorită mucilagului, semințele de in sînt utilizate ca laxativ, deoarece, prin gonflare produc în intestin o dilatare a peretelui, ceea ce determină reflex, declanșarea peristaltismului. Ca laxativ, semințele de in se administrează în toto (mai rar sub formă de șrot) în doze de 15—20 g, după ce, în prealabil, au fost lăsate timp de jumătate de oră la gonflat, acoperite cu apă. Administrate în toto, glicozidele cianogenetice nu ajung să fie degradate, deoarece semințele se și elimină întregi.

Ingerate sub formă de făină, cantitatea de mucilag nu este mai mare decît la semințele întregi, dar se adaugă acțiunii laxative a acestuia, efectul lubrefiant al uleiului gras. În ceea ce privește eliberarea, sub această formă, a acidului cianhidric care rezultă al scindării hidrolitice a legăturilor glicozidice și descompunerea cianhidrinelor instabile, organismul

mul uman dispune la nivel gastro-intestinal de un sistem enzimatic foarte eficient, care detoxifică imediat acidul cianhidric rezultat și așa în cantități reduse (4—10 mg la dozajul prescris) și în timp. Mai ales făina de in este folosită și ca emolient și pansament gastro-intestinal.

Făina de in degresată, cunoscută sub denumirea de *Farina Lini* sau *Placenta Semini Lini* se utilizează în cataplasme, ca emolient.

Bibliografie

1. SELMAR D., LIEBERE R., BIEHL B., NAHRSTEDT A., SCHMIDTMANN V., WRAY V. — *Phytochemistry*, 1987, 26 (8), 2400
2. SCHILCHER H., WILKENS-SAUTER M. — *Fette, Seifen, Anstrichm.*, 1986, 88, 287.
3. HÄNSEL R., HAAS H. — *Therapie mit Phytopharmaka*, Springer Verlag, Berlin, 1983, 157.
4. CHRUBASIK S., CHRUBASIK J. — *Kompendium der Phytotherapie*, Hippokrates Verlag, Stuttgart, 1983, 77.

1.2.9. *Althaeae radix*

Produsul cunoscut din antichitate este constituit din rădăcinile decorticate ale plantei *Althaea officinalis* L., din familia *Malvaceae*, denumită popular nalbă mare.

Obținerea produsului

Recoltarea se face toamna de la exemplarele de 2—3 ani. După dezgroparea din pămînt și îndepărtarea părților aeriene se scutură de pămînt, se îndepărtează rădăcinile laterale și radicelele, se lasă cîteva zile la ofilit, după care se decortică cu un cuțit special. După această condiționare, se usucă.

Uscarea se va face la temperaturi ce nu depășesc 40°C, deoarece, produsul vegetal își schimbă culoarea la temperaturi mai ridicate, virînd spre galben sau cenușiu.

Avînd în vedere faptul că toate farmacopeele prescriu pentru drog o culoare albă, s-au pus la punct procedee frauduloase de înălbire, neadmise (tratate cu SO₂, ghips, carbonat de Ca).

Datorită întrebuințării sale nalba este mult cultivată, ceea ce ușurează în parte și munca de recoltare. Cultura se face în locuri umede, cu sol permeabil, regiunile de munte fiind mai propice pentru obținerea unei plante cu rădăcini viguroase și conținut în principii active crescut.

Caractere macroscopice. Se prezintă sub formă de fragmente cilindrice, puțin subțiate la un capăt, cele mai groase fiind despicate longitudinal. De obicei nu sînt ramificate.

Pe suprafața catifelată se observă striuri longitudinale, fine, provenite din decorticare, iar din loc în loc prezintă cicatricele brune ale radiclelor.

Ruptura este fibroasă către exterior, către interior fiind făinoasă datorită cantității mari de amidon ce-l conține.

Lungimea lor este cuprinsă între 25 și 30 cm iar grosimea poate fi de maximum 2 cm.

Sînt de culoare alb-gălbui. Produsul concis este format din bucăți aproximativ cubice, sau de diverse forme, mai mici de 1 cm.

Caractere microscopice. Într-o secțiune transversală se poate observa, la exterior, o parte din liberul secundar, în structura căruia sînt dispuse, în cercuri concentrice, pachete de fibre liberiene și vase ciuruite.

Cambiul libero-lemnos delimitează o zonă dezvoltată de lemn secundar în care sînt împrăștiate, neuniform, vase de lemn și care este desstriat de numeroase raze medulare înguste, ce străbat pînă la liber.

În centru sînt îngrămădite cîteva vase de lemn primar.

În toată secțiunea pot fi observate numeroase druze de oxalat de calciu, iar dacă se pun în evidență printr-un sistem de localizare, celule cu mucilag.

În pulbere sînt caracteristice fibrele liberiene netede, ascuțite la capete, cu un lumen destul de larg și izodiametric, pe toată lungimea lor. Pereții lor îngroșați sînt celulozici, necolorîndu-se cu floroglucina clorhidrică.

Compoziția chimică. Componentul principal al rădăcinii de nalbă este mucilagul. Acesta, prin hidroliză, conduce la glucoză, galactoză, ramnoză, arabinoză și acid galacturonic. Alături de mucilag mai conține amidon, pectine, o betaină și asparagină, căreia i se datorește colorația galbenă la tratarea secțiunilor cu alcalii.

Mucilagul este conținut în rădăcină în proporție de circa 30%.

Mai conține 5—7% săruri minerale, lipide, proteine și oze libere (pînă la 10%), 20—30% amidon.

Rădăcinile trebuie să prezinte o umiditate de cel mult 14%, iar cenușa să nu treacă de 7% (FR X).

Reacții de identificare. Fragmente de rădăcini sau pulberea trebuie să se coloreze în roz la umectarea cu cîteva picături de soluție de iod foarte diluat; în prezența amoniacului diluat, sau a unei soluții 10% de hidroxid de sodiu, să se coloreze în galben, datorită asparaginei.

Decoctul de *Althaeae radix* precipită în prezența alcoolului, iar mucilagul precipitat, separat prin filtrare, trebuie să dea, în urma hidrolizei, reacțiile caracteristice pentru pentoze și acid galacturonic. De asemenea, el trebuie să se coloreze cu cloriodură de zinc.

La probele controlului de puritate nu trebuie să prezinte impurificări cu rădăcini de mătrăgună, sau alte rădăcini, conținînd alcaloizi. Reacțiile chimice pentru alcaloizi trebuie să fie negative (F.R.X.).

De asemenea nu trebuie să conțină metale grele.

Localizarea. Rădăcina de altea macerată cu glicerină se pretează la obținerea secțiunilor necesare unor reacții histochemice, cînd se folosește drept colorant hematoxilina.

Celulele cu mucilag apar colorate în violet.

O colorație albastră violet se obține dacă se tratează, cîteva minute, secțiunea cu o soluție alcoolică de orcină, după care se adaugă o picătură de acid clorhidric concentrat.

O foarte frumoasă colorație roșie se obține rapid, tratînd, cîteva secunde, secțiunea cu o soluție amoniacală 1/5000 de roșu de ruteniu.

Determinări cantitative. Se determină umiditatea, cenușa sau vîscozitatea decoctului de o anumită concentrație.

Întrebuintări. Ca emolient, este utilizată sub formă de decoct, impropriu denumit astfel, deoarece se obține prin macerare la rece (*Concentratum Althaeae* este extractul apos adus la o anumită concentrație). De asemenea intră în compoziția speciilor pectorale.

Sub formă de gargarisme este utilizată pentru acțiunea antiinflamatorie față de cavitatea bucală. Uneori servește drept excipient pilular.

Rădăcina de nalbă este mult folosită și în industria alimentară.

1.2.10. *Althaeae folium*

Frunzele, provenind de la aceeași specie ca și rădăcina descrisă anterior, se recoltează în lunile iunie-iulie, după căderea florilor, uscîndu-se la aer în strat subțire.

Caractere macroscopice. Produsul brut este format din frunze uscate, sbîrcite, catifelate la pipăit și sfărîmicioase. Umectată în apă și întinsă pe o placă de sticlă, o frunză se prezintă cu un pețiol mai mult sau mai puțin scurt. Lîmbul oval, cordiform, este lobat și anume la frunzele din partea superioară a tulpinei trilobat, la cele mediane și inferioare pînă 5—7 lobat. Lobul median este totdeauna mai dezvoltat decît celelalte, marginea fiind inegal dințată. Nervația este palmată.

Ambele fețe sînt abundent păroase, chiar tomentoase, ceea ce le dă un aspect pufos catifelat la pipăit. Sînt lungi de cel puțin 5 cm și late de 3 cm putînd atinge dimensiuni maxime de 10—12 cm.

Culoarea este verde-cenușiu pe ambele fețe, datorită perilor, mirosul este slab caracteristic, iar gustul mucilaginos.

Caractere microscopice. Într-o secțiune transversală, se deosebește în dreptul lîmbului un mezofil heterogen asimetric, iar în dreptul nervurii mediane un fascicol libero-lemnos colateral. Sub cele două epiderme prezintă zone destul de dezvoltate de colenchim. Epidermele sînt acoperite de mănunchiuri de peri tectori, monocelulari, ascuțiți, cu pereții ușor îngroșați.

În pulbere pot fi observate, chiar cu un grosiment mic, fragmente de țesut clorofilian avînd epiderma prevăzută cu stomate ce prezintă 3—4 celule anexe și aceleași mănunchiuri de peri tectori etalați de data aceasta în formă de stea. Nu sînt niște peri stelați, deoarece, la confluența lor, pot fi observate cu ușurință bazele fiecărui păr tector, ușor îngroșate, grupate în număr de 2 pînă la 8.

Cu atenție și la un grosiment mai mare, pot fi observați și peri glandulari, tipici malvaceelor, prevăzuți cu o glandă pluricelulară, biseriată și picior unicelular. În parenchimul frunzei, ca și la rădăcină, aceleași druze mici și celule cu mucilag.

Uneori, pe suprafața frunzelor de altea, pot fi observate pete de culoare galbenă constituite din teleutosporii ciupercii *Puccinia malvacearum*, dar, în acest caz, frunzele sînt respinse de farmacopee.

Compoziția chimică. Frunzele de altea conțin mucilag de natură pectică, colorabil cu o soluție alcoolică 5% de tionină.

Reacții de identificare. Mucilagul izolat din decoct trebuie să dea aceleași reacții ca și cel obținut din rădăcină.

Determinări cantitative. Se determină umiditatea care trebuie să fie sub 14%, pe când cenușa totală nu trebuie să treacă de 16%.

Întrebuițări. Ca emolient, intră în compoziția speciilor pectorale. De asemenea, face parte dintre componentele ceaiului pentru gargară și a ceaiului pectoral.

1.2.11. *Malvae folium*

Sînt frunzele recoltate de la două specii de *Malva*, *Malva silvestris* și *Malva neglecta* (*Malva rotundifolia*), denumite popular nalbă, ambele din familia *Malvaceae*.

Caractere macroscopice. *Malva silvestris* (nalba). Frunzele petiolate, 3—7 lobate, lobii separați prin sinusuri puțin adînci, sînt lungi de maximum 11 cm și late de maximum 15 cm. Baza este rotundă sau cordiformă, iar marginea fin crenelată.

Malva neglecta (turta popii). Frunzele mai mici, de formă rotundă sau reniformă. Lobii sînt mai puțin pronunțați ca la *Malva silvestris*.

La ambele frunze, cele două fețe ale limbului sînt pubescente, au un miros slab particular, iar gustul este mucilaginos.

Caractere microscopice. Epiderma frunzelor este prevăzută cu stomate cu cîte 3—4 celule anexe. Pe ambele fețe prezintă peri tectori unicelulari, sclerificați, grupați în mănunchiuri în formă de stea, cîte 2—5 într-un mănunchi la *Malva silvestris*, mai dezvoltăți la *Malva neglecta*.

De asemenea, se găsesc peri glandulari tipici malvaceelor.

Între celulele epidermei și în țesutul lacunar pot fi observate celule cu mucilag. De asemenea, în celulele parenchimului sînt prezente numeroase druze de oxalat de calciu.

Compoziția chimică. Frunzele de nalbă sălbatică conțin mucilag și tanin. Mucilagul, în jur de 1%, este de natură ozuronică și furnizează, la hidroliză, acid galacturonic, ramnoză, arabinoză și galactoză.

Întrebuițări. Ca emolient, face parte din compoziția speciilor pectorale.

1.2.12. *Malvae silvestris flos*

Produsul este constituit din florile recoltate de la speciile de *Malva silvestris* L. și *Malva glabra* Desv.

Caractere macroscopice. Flori în general de tipul malvaceelor cu receptacol puțin convex, acoperit de un calicul format din 3 bractei, caliciu din 5 sepale pubescente, unite, terminate cu 5 diviziuni triunghiulare. Corola este alcătuită din 5 petale cuneiforme, libere, emarginate la partea superioară și mai lungi decît piesele caliciului. Androceul, concrescut la bază cu piesele corolei, este format din stamine sudate prin anterele lor și alcătuiind un tub ce înconjoară stilul și stigmatetele filiforme. Anterele staminelor sînt biloculare. Ovarul discoidal este pluricarpelat, cu carpelele libere. Diametrul florii este în medie de 5 cm.

În stare proaspătă, florile au o culoare roz-violacee cu numeroase vișoare violete. Prin uscarea, culoarea lor virează devenind albastră. Sînt lipsite de miros, iar gustul este slab mucilaginos.

Compoziția chimică. Conțin mucilag și o antocianozidă numită malvină. Aceasta, prin hidroliză, pune în libertate două molecule de glucoză și agliconul malvidol, antocianidol care este eterul dimetilic al delfinidolului (identic deci cu siringidina).

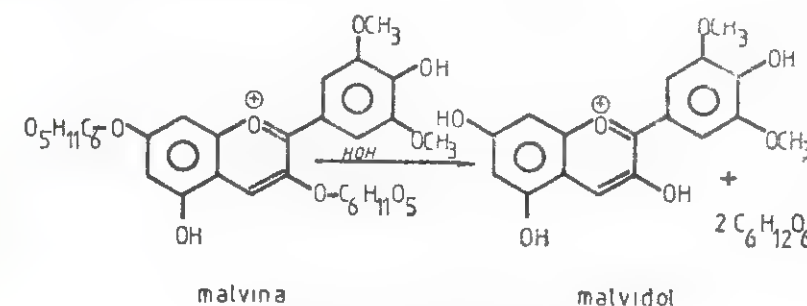


Fig. 221 — Malvina și malvidolul

Din punct de vedere chimic, malvidina este 3,5,7,4'-tetrahidrox-3',5'-dimetoxi-2-fenil-benzopiriliu.

Decoctul apos este de culoare albastră, virînd la acidulare în roșu purpuriu, iar la alcalinizare se înverzește.

Întrebuițări. Ca emolient, sub formă de infuzie și decoct.

1.2.13. *Tiliae flos*

Prin *Tiliae flos* se înțeleg, conform farmacopeei, inflorescențele însoțite sau nu de bractei, recoltate de la următoarele specii din familia *Tiliaceae*: *Tilia cordata* (tei roșu sau tei de pădure), *Tilia platyphyllos* (tei mare) și *Tilia tomentosa* (tei alb, tei argintiu).

Obținerea produsului. Inflorescențele se recoltează separat sau împreună cu bractea însoțitoare, în tot timpul înfloririi teilor. Uscarea se face rapid în strat subțire, la umbră.

Caractere macroscopice. Florile de tei sînt grupate în inflorescențe, care sînt niște dihazii avînd pedunculul sudat pe o anumită porțiune cu nervura mediană a bracteei.

Inflorescențele sînt formate din 3—16 flori la *Tilia cordata*, 3—9 flori la *Tilia platyphyllos* și 5—15 flori la *Tilia tomentosa*.

Florile sînt constituite pe tipul 5, cu un diametru de circa 1 cm și sînt formate din 5 sepale libere, ovale, coriace, caduce, pîsloase pe fața internă și 5 petale libere, glabre, spatulate, subțiri. Staminele, în număr de 30—40, sînt grupate în 5 mănunchiuri. Ovarul super, ovoid, este format din 5 carpele cu 5 loji a cîte două semințe.

Bracteea are o formă eliptică, lanceolată, este membranoasă, glabră, concrescută pe jumătatea inferioară cu pedunculul inflorescenței. Este lată de 1—2 cm și lungă de circa 6—10 cm, cu marginea întregă și nervația reticulată.

Culoarea florilor este galben deschis iar a bracteei galben-verzuie. Gustul produsului este ușor astringent, mucilaginos, iar mirosul aromat,

caracteristic. În farmacie produsul se găsește și se folosește în două forme : *Flores Tiliae cum bracteis* și *Flores Tiliae sine bracteis*.

Caractere microscopice. În preparate superficiale sau în preparatele de pulberi se pot observa la microscop celule cu mucilag, druze mici de oxalat de calciu, peri tectori unicelulari cu vârful curbat, provenind de pe epiderma corolei, peri tectori lungi, subțiri, fasciculați, provenind de pe suprafața ovarului, grăunțe de polen cu exina fin îngroșată.

Compoziția chimică. O parte din proprietățile terapeutice ale florilor de tei sînt date de conținutul lor în mucilag, mai abundent în bractee decît în flori și care, prin hidroliză, conduce la acid D-galacturonic, metil-pentoza și o cantitate apreciabilă de hexoză.

Dintre speciile de tei de la care se recoltează florile, conținutul cel mai ridicat în principii poliuronice îl au florile de *Tilia tomentosa*. Datorită însă faptului că acestea conțin un procent redus de taninuri, gustul este neplăcut, fad, dulceag-onctuos.

Mirosul plăcut al florilor de tei proaspete se datorește prezenței farnesolului, alcool sescviterpenic aciclic.

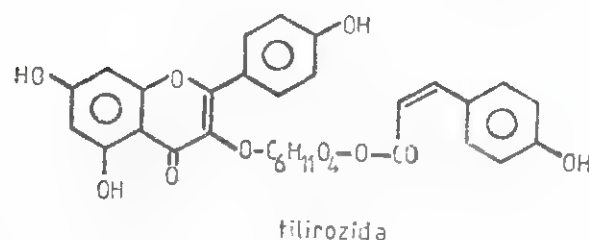
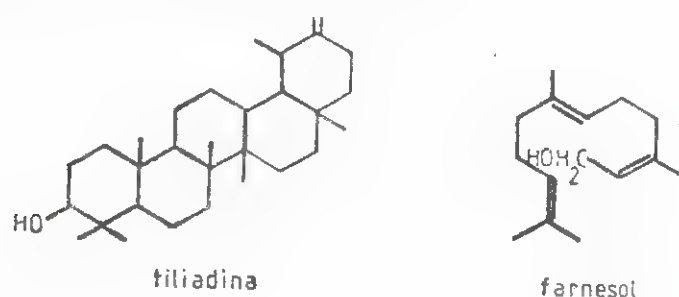


Fig. 222 — Structurile chimice ale compușilor din *Tiliae flos*

În florile de tei au fost puse în evidență o serie de flavonozide derivînd de la cvercetol și kemferol și care au contribuit la explicarea unora din proprietățile farmacodinamice ale produsului. Au fost determinate: cvercetol-3-gluco-7-ramnozidă; cvercetol-3-glucozidă (izocvercetrozidă); cvercetol-3-ramnozidă (cvercetrozidă); cvercetol-ramnoxilozidă; kemferol-3-gluco-7-ramnozidă; kemferol-3,7-diramnozidă (kemferitrozidă); kemferol-3-glucozidă (astragalina); kemferol-3-ramnozidă; tilirozidă.

Ultimul compus, numit tilirozidă, prin hidroliză alcalină pune în libertate o moleculă de acid p-cumaric și 3-glucozida-kemferolului. Aceasta înseamnă că, în structura sa, este inclusă o moleculă de acid p-cumaric sub formă de ester. Oxidrilul esterificat a fost pus în evidență prin hidroliză parțială cînd se obține p-cumaroil-glucoză. Cu alte cuvinte, acidul p-cumaric nu esterifică un oxidril al kemferolului, așa cum se credea înainte, ci unul din oxidrilii glucozei. În felul acesta, tilirozida trebuie considerată a fi 3-(p-cumaroil-glucozidă)-kemferolului.

În afară de substanțele descrise, în florile de tei se mai găsesc zahăr, taninuri galice și catehice (acid protocatehic și elagic), cantități reduse de fraxozidă și esculozidă, o saponină nehemolitică care este un corp triterpentic identic cu taraxerolul, denumit tiliadina. Alături de acestea a fost identificat și acetatul-β-amirenolului.

Determinări cantitative. Pentru controlul florilor de tei se determină umiditatea care nu trebuie să treacă de 13% pe cînd cenușa se admite la o valoare de maximum 8%.

Acțiune și întrebuințări. În afară de acțiunea emolientă, datorată mucilașului, pe care florile de tei o au și pentru care sînt folosite ca medicament cu proprietăți behice, acest produs se mai utilizează pentru acțiunea diaforetică (farnesol) și spasmolitică (flavonozide). Posedă, de asemenea, o ușoară acțiune sedativă asupra sistemului nervos central.

Se administrează sub formă de infuzie sau apă aromatică (*Aqua Tiliae*).

Intră în compoziția ceaiurilor: calmant, pectoral, sedativ, sudorific, precum și a ceaiului calmant împotriva tulburărilor cardiace.

În unele zone, se recoltează și florile de tei după fructificare, acestea avînd însă o cu totul altă acțiune. Cercetări recente au arătat că extractele apoase din semințele de tei determină un efect difazic asupra duodenului la șobolan. Într-o primă fază se înregistrează o relaxare pasageră, urmată de o creștere a tonusului duodenal.

Bibliografie

1. LANZA J. P., STEINMETZ M. D. — *Fitoterapia*, 1986, 57 (3), 185.
2. HÄNSEL R., HAAS H. — *Therapie mit Phytopharmaka*, Springer Verlag, Berlin, 1983.
3. BÉZANGER-BEAUQUESNE L., PINKAS M., TORCK M., TROTIN F. — *Plantes médicinales de régions tempérées*, Maloine S. A., Paris, 1980.

1.2.14. Cetrariae lichen, Lichen Islandicus

Produsul este format din talurile lichenului *Cetraria islandica* din familia *Parmeliaceae*, denumit popular lichenul renilor.

Acesta este răspîdit în nordul Europei dar poate fi întîlnit și prin alte părți. La noi se găsește pe stîncării, în zona de munte.

Caractere macroscopice. Lichen cu tal foliaceu, coriace, friabil, aspru la pipăit. Pe suprafața superioară este de culoare brun-verzuie, iar pe cea inferioară, alb-cenușiu.

Gustul este amar mucilaginos, iar mirosul foarte slab.

Compoziția chimică. Membrana celulară a țesuturilor lichenului este formată, în proporție de 50–60% din poliholoze hidrosolubile de tip lichenină și izolichenină, doi glucani neramificați, ce formează cu apa soluții de mare viscozitate. Lichenina, solubilă în apă fierbinte, furnizează la răcire un gel. Din punct de vedere chimic, este un polimer format din 60–200 unități β -D-glucoză, legate în pozițiile $\beta 1 \rightarrow 3$ și $\beta 1 \rightarrow 4$, semănând structural cu celuloza. Raportul legăturilor intracatenare $\beta 1 \rightarrow 3$ față de cele $\beta 1 \rightarrow 4$ este de 3:7. Izolichenina, numită și dextrolichenină, este solubilă în apă rece, fiind formată dintr-o macromoleculă liniară, în care 42–44 unități de glucoză sînt legate $\alpha 1 \rightarrow 3$ și $\alpha 1 \rightarrow 4$ (în raport 3:2), semănând cu amiloza din amidon.

Mai conține acizi polifenolcarbonici, denumiți generic acizi lichenici, simpli sau esterificați sub formă de depside.

În lichenul islandez au fost puși în evidență acizii protocetraric, cetraric, fumaroprotocetraric, lichenstearic, protolichenstearic, usnic.

În timp ce acizii lichenstearici sînt acizi lactonici, acidul cetraric și protocetraric sînt din punct de vedere chimic depsidone.

Acidul usnic nu conține nici o funcție carboxil liberă, se comportă totuși ca un acid monobazic, solubilizîndu-se în mediu alcalin.

Mai conține o cetonă triterpenică pentaciclică, denumită fridelina.

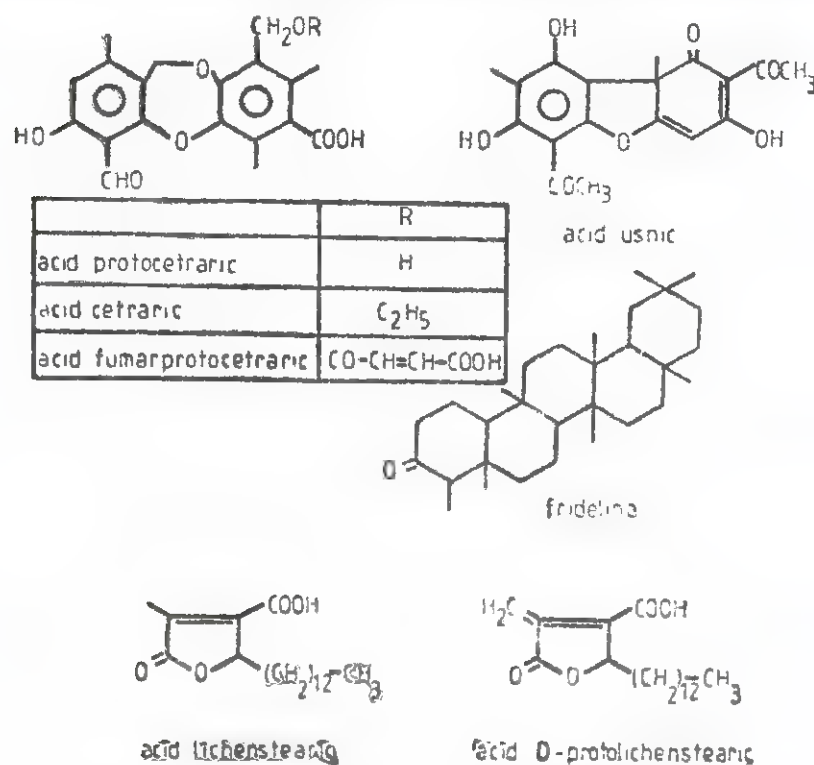


Fig. 223 — Compoziția chimică a lichenului de Islanda

Întrebuintări. Se folosește ca emolient în afecțiunile căilor respiratorii sub formă de infuzie și decoct.

Unii din acizii amintiți ca făcînd parte din compoziția lichenului de Islanda sînt dotați cu proprietăți amare (acizii cetrarici) sau antibiotice (acidul usnic), îndeosebi față de *Mycobacterium tuberculosis*. Astăzi este din ce în ce mai puțin utilizat ca atare în terapeutică.

1.2.15. Salep tuber

Acest produs este constituit din rădăcinile tuberizate, tinere, recoltate de la mai multe specii de *Orchidaceae* indigene: *Orchis purpureus*, *Orchis paluster*, *Orchis militaris* (poroinic), *Orchis morio* (untul vacii), *Platanthera chlorantha* (stupinița) și *Gymnadenia conopsea* (ură).

Locul de răspîndire al acestor specii îl constituie pășunile umede, luncile și mlaștinile din marginea pădurilor, pășunile alpine.

Obținerea produsului. Se face în timpul înfloririi sau imediat după aceasta prin dezgroparea întregului sistem radicular. Acesta se scutură de pămînt, se curăță de resturile părților aeriene și rădăcinile subțiri, se spală cu apă nu prea multă pentru a evita dizolvarea mucilagului și se înșiră pe sfori. Astfel înșirate, se introduc cîteva minute în apă clocotită pentru inactivarea enzimelor și înlăturarea puterii de germinare, după care se usucă la aer sau în cuptoare. Prin uscare pierde gustul amar și mirosul neplăcut, căpătînd totodată duritatea caracteristică și aspectul cornos.

Se prezintă ca fragmente ovoide sau digitate, semitransparente, grele, cornoase, dure, de culoare galben cenușiu deschis. Uneori rămîn înșirate pe sfoara pe care au fost puse la uscat. Dimensiunile sînt cuprinse între 2–4 cm, sînt lipsite de miros și au gust mucilaginos.

Caractere microscopice. O secțiune transversală lasă să se observe o epidermă și un țesut parenchimatic uniform, în care se găsesc răspîndite fascicule conducătoare.

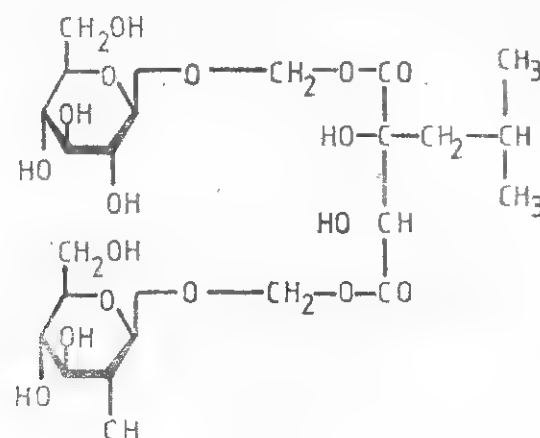
Celulele de parenchim conțin mucilag care, într-un preparat în glicerină, prezintă aspect caracteristic sticlos. La tratarea cu cîteva picături de apă, sub lamelă, celulele cu mucilag se umflă cu mult peste dimensiunile lor normale.

În celulele parenchimului se găsesc și granule de amidon, de multe ori deformate sub formă de cocă, ca urmare a încălzirii lor în timpul condiționării, iar în alte celule se pot observa rafidii fine de oxalat de calciu.

Nu prezintă elemente mecanice.

Compoziție chimică. Conține mucilag cu structură neozuronică care prin hidroliză conduce la glucoză și manoză. Mai conține amidon, zahăr și proteine.

De asemenea, unele specii de salep mai conțin o glicozidă, denumită loroglosina.



loroglosina

Întrebuințări. Sub formă de pulbere este folosit ca pansament intestinal, iar sub formă de mucilag dens (*Mucilago Salepi*), ca antidiareic pentru copii. În terapia din țara noastră nu mai este demult folosit. De asemenea, este mult folosit în apretură.

Bibliografie

1. CHRUBASIK S., CHRUBASIK J. — Kompendium der Phytotherapie, Hippokrates Verlag, Stuttgart, 1983.
2. PAGANI F. — Boll. Chim. Farm., 1982, 121, 174.

1.2.16. *Farfarae folium*

Reprezintă frunzele recoltate de la planta *Tussilago farfara* din familia *Compositae*, denumită popular podbal de munte, podbal sau florile morților.

Obținerea produsului. Se face după dezvoltarea completă a frunzelor, în urma apariției florilor. Se usucă rapid pentru a evita alterarea.

Caractere macroscopice. Frunzele au o formă rotund cordiformă, ușor lobată, cu marginea regulat dințată.

Sînt lung pețiolate, pețiolul dezvoltat prezentînd un șanț median. Nervația este palmată. Fața superioară este glabră, netedă, cu aspect pie-los, pe cînd fața inferioară este tomentoasă, catifelată la pipăit. Au un diametru între 8—15 cm.

Culoarea este verde deschis pe fața superioară și albicioasă pe fața inferioară, din cauza perilor.

Sînt lipsite de miros și au gust mucilaginos.

Caractere microscopice. Într-o secțiune transversală se poate observa o epidermă superioară glabră, cutinizată, urmată de un țesut palisadic

din 3—4 rînduri de celule și un țesut lacunar, cu goluri mari, constituind un țesut aerifer (mezofil heterogen asimetric).

Epiderma inferioară prezintă numeroși peri tectori, pluricelulari, cu baza scurtă, formată din mai multe celule turtite și o celulă terminală foarte lungă, filiform ondulată, despărțită de ultima celulă printr-un pe-rete cu îngroșări reticulate.

În dreptul nervurii mediane prezintă un fascicol liberolemnos, co-lateral, care în părțile superioare și inferioare este prevăzut cu calote de sclerenchim.

Compoziția chimică. Conține 7—8% mucilag ozuronic, care prin hi-droliză pune în libertate fructoză, galactoză, glucoză, arabinoză, xiloză și acizi uronici în proporție de 30 : 24 : 15 : 21 : 10,5 : 6. Frunzele mai conțin 15—20% substanțe minerale, mai ales sub forma nitratului de calciu, inulină, un principiu amar, taninuri, flavone, fitosteroli. În plus, conține, în cantități reduse alcaloizi pirolizidinici, din care cauză, unii autori discută posibila carcinogenitate la administrare cronică. Florile, utilizate uneori, conțin pînă la 7% mucilag, lipsit de fructoză.

Acțiune și întrebuințări. Datorită mucilagiului cu acțiune behică și emolientă, se folosesc sub formă de infuzie, decoct și sirop. Se prescriu în afecțiuni cronice ale aparatului respirator, mai ales pentru cuparea acceselor matinale de tuse în emfizemul pulmonar și silicoză.

Se poate utiliza timp de luni sau ani de zile, nefiind toxic. Datorită conținutului în principii amare, infuzia are și proprietăți tonice.

Este discutată, în literatura de specialitate din ultimii ani posibi-litatea unei acțiuni carcinogene, datorită identificării unor alcaloizi piro-lizidinici în compoziția sa. Dar realitatea este că dozele la care ajung ace-s-tea în organism, chiar prin aportul repetat prin infuzii de podbal, nu ating niciodată dozele carcinogene. În unele zone europene, folclorul me-dical utiliza frunzele sub forma țigărilor antiastmatice, în tratamentul bronșitelor astmatiforme.

Bibliografie

1. HÄNSEL R., HAAS H. — Therapie mit Phytopharmaka, Springer Verlag, Berlin, 1983, 112.
2. DIDRY N., PINKAS M., TORCK M., DUBREUIL L. — Ann. pharm. franc., 1982, 40 (1), 75.

1.2.17. *Plantaginis folium*

Produsul medicamentos este constituit din amestecul frunzelor ce se recoltează de la trei specii de *Plantago* și anume: *Plantago lanceolata* L., *Plantago media* L., *Plantago major* L. din familia *Plantaginaceae* de-numite popular, în mod nediferențiat, pătlagină. Din această cauză este considerat un drog colectiv.

Obținerea produsului. Se efectuează în timpul înfloririi, iar uscarea se face rapid pentru a evita înnegrirea frunzelor.

Caractere macroscopice. Sînt frunze lung pețiolate, de obicei cu limbul atenuat în pețiol, mai mult sau mai puțin aripat. Marginea întreagă, este de obicei ușor sinuat-dințată spre bază.

Frunzele de *Plantago lanceolata* au o formă îngustă, lanceolată, sînt pubescente, late de 2—3 cm și lungi pînă la 30 cm.

Cele de *Plantago media* sînt eliptice sau ovale, cu marginea ciliată, late de 3—4 cm și lungi de 10—12 cm.

La *Plantago major*, forma frunzelor este ovală, sînt cordate la bază, glabre, avînd lățimea de 8—10 cm sau mai mult și lungimi cuprinse între 20—25 cm.

Toate prezintă 3—7 nervuri arcuate, apropiate sau chiar reunite spre vîrf. Culoarea este verde pînă la verde brun, au gust acrișor amărui și mucilaginos iar mirosul lipsește.

Caractere microscopice. *Plantago lanceolata* prezintă în secțiune transversală o structură heterogen simetrică.

Plantago media și *major* au un mezofil heterogen asimetric. Toate prezintă, îndeosebi de-alungul nervurilor, peri tectori bicelulari, articulați, precum și peri tectori pluricelulari, conici.

Se mai întîlnesc, de asemenea, pe suprafața frunzelor peri glandulari mici, cu picior unicelular și glanda pluricelulară.

Compoziția chimică. Frunzele de pătlagină conțin un mucilagiu neozuronic, constituit în special din xiloză precum și vitaminele A, C și K, principiul amar aucubozida, al cărei aglicon iridoid este aucubigenolul. Aucubozida este o glicozidă cromogenă care, prin hidroliză, conduce la formarea unor pigmenți de culoare neagră care explică brunificarea frunzelor condiționate sau conservate necorespunzător. De asemenea, frunzele mai conțin enzime proteolitice, acid oleanolic și ursolic, tanin, flavone, carotenoide, β -sitosterol, pectine, triholozide, planteoză, stahioză. Conțin numeroși acizi polifenolici (acid benzoic, cinamic, siringic, vanilic, p-hidroxi-benzoic, p-cumaric, gentisic, salicilic), acizi organici ca acidul citric, fumaric, lignoceric, esterii metilic și etilic al acidului cafeic, sulforafen și sulforafen, loliolid și tirosol.

Acțiune și întrebuințări. Este emolient, ușor hemostatic și astringent.

Intră în compoziția siropului de patlagină și a ceaiului antibronșitic.

Este mult folosită în medicina populară pentru proprietățile sale cicatrizante, antiinflamatorii, ca antiulceros gastric, în băi oculare, în afecțiuni ale ochiului, pentru tratarea furunculelor și ca diuretic.

În urma cercetărilor efectuate, a rezultat că activitatea antiinflamatorie în tratamentul furunculelor se datorește mucilagiului care înmoaie tegumentele, permițînd enzimelor proteolitice să macereze pielea din care cauză, sub presiunea internă a materialului colectat, furunculul erupe, iar plaga deschisă, astfel formată, este sterilizată de substanțele polifenolice (acizi polifenolici, flavone).

Carotenoidele, fitosterolii și acizii grași cu acțiune cicatrizantă contribuie apoi la refacerea țesutului (Grigorescu și colab., 1973).

În alte țări sînt utilizate, în diferite preparate farmaceutice, semințele speciilor *Plantago psyllium* L. și *Plantago ovata* pentru obținerea

unor preparate indicate în tratamentul colitelor, afecțiunilor gastrointestinale și ca laxativ.

Bibliografie

1. SCHLIEHMANN W. — Pharmazie, 1987, 42 (4), 225.
2. HÄNSEL R., HAAS H. — Therapie mit Phytopharmaka, Springer Verlag, Berlin, 1983.
3. AKHTAR H. — Proceedings of Fourth Asian Symposium on Medicinal Plants and Spices, Bangkok, sept. 1980, UNESCO Spec. Publ., 1981.

1.2.18. Verbasci flos

Sînt frunzele speciilor de: *Verbascum thapsus*, *Verbascum thapsiforme*, *Verbascum speciosum*, *Verbascum phlomoides*, din familia *Scrophulariaceae*.

Popular sînt denumite lîmînărică, coada vacii, coada lupului, constituind de asemenea un drog colectiv.

Produsul a fost oficializat de F.R. VIII.

Obținerea produsului. Deoarece înflorește toată vara, se recoltează pe măsura deschiderii complete a florilor, de la baza inflorescenței în sus, dimineata și numai pe timp însorit.

Colectarea se face numai cu mîna, apucînd ușor cu degetele corola care se desprinde lesne de caliciu. Se string și se transportă în panere, sau coșuri de nuiele, evitînd aglomerarea în cantități mari. Se usucă la umbră sau în curent de aer cald la 45—60°C, rapid, în strat subțire.

O recoltare și uscare necorespunzătoare degradează ușor produsul care se înegrește.

Se păstrează ferite de lumină, la loc uscat sau în cutii de tablă ce conțin un vas cu clorură de calciu. Absorb ușor umiditatea, brunificîndu-se.

Caractere macroscopice. Se prezintă ca o masă de flori închise, de culoare galbenă aurie, pufoase la pipăit.

Dacă se înmoaie și se desface floarea, se observă o corolă zigomorfă, cu un diametru de 1,5—2 cm, gamopetală, prevăzută cu 5 lobi. Lobii superiori, în număr de 2, sînt mai mici, iar ceilalți 3, inferiori, sînt de dimensiuni mai mari.

Staminele sînt concrescute de corolă la locul de sudură al lobilor și anume, în partea superioară se disting 3 stamine mai mici, cu filamentele acoperite de peri albi sau gălbui, iar în partea inferioară două stamine mai mari, cu filamentele glabre.

Corola, galben-aurie, trebuie să-și păstreze culoarea și la produsul uscat.

Gustul este dulce, mucilaginos iar mirosul slab.

Caractere microscopice. Pe epiderma corolei și în special pe fața sa dorsală, se observă numeroși peri tectori articulați și verticilați, caracteristici. Pe marginea lobilor, în special, se deosebesc și peri glandulari cu picior uni-sau bicelular și glanda pluricelulară. În celulele glandei se observă sferocristale de hesperidozidă.

În celulele țesutului parenchimatic al petalelor se mai pot observa numeroși cromatofori de culoare galbenă (conțin pigmenții colorați ai produsului). De asemenea, se mai pot vedea și grăunțe de polen cu un conținut uleios, roșu.

Compoziția chimică. Principiul activ, considerat mult timp a fi singurul răspunzător de acțiunea produsului, este un mucilag neouzuronic, încă incomplet studiat. În plus, florile mai conțin 1,6–2,4% lipide constituite din gliceride ale acizilor miristic, palmitic, stearic, oleic, linoleic, linolenic, arahidonic și lignoceric. De asemeni, au fost evidențiate 5 flavone și 2 flavanone, 4 flavanoli, β -sitosterol și stigmasterol sub formă glicozidată, digiprolactona, un derivat terpenoidic precum și o serie de derivați ai unor acizi fenolici: p-hidroxibenzoic, protocatehic, vanilic, ferulic, p-cumaric.

De asemeni florile de *Verbascum* conțin o serie de derivați iridoizi cum ar fi aucubozida, catalpolul, harpagidul și ajugolul, dar și glicozide sau esteri corespunzători. În tabelul 26 este redată componența în iridoide a florilor de *Verbascum phlomoides*, *V. thapsiforme*, *V. thapsus* (Grabias B., Swiatek L.—1987).

Compoziția în iridoide a diferitelor specii de *Verbascum*

Specia	Aucubozida			Catal-pol	Ajugol			Harpagid		
	1	2	3		4	5	6	7	8	9
<i>V. phlomoides</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—
<i>V. thapsiforme</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>V. thapsus</i>	+	+	—	+	+	+	+	+	+	+

În conținutul produsului se mai găsește 10% zahăr, antoxantina un pigment carotinoidic ce-i conferă culoarea caracteristică, verbassterol și un acid alifatic caracteristic, acidul tapsic.

Mai conține saponozide care concură la acțiunea expectorantă.

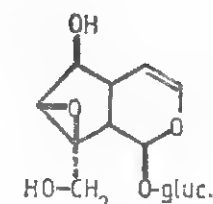
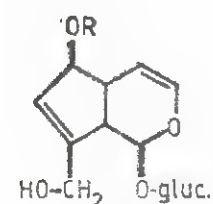
Determinări cantitative. Se determină indicele hemolitic, care este în jur de 350 și se dozează colorimetric flavonozidele printr-o metodă ce utilizează cromatografia pe hîrtie.

Umiditatea produsului nu trebuie să fie mai mare de 8%, iar cenușa maximum 7%.

Întrebuițări. Proprietățile lor expectorante și emoliente le fac să fie folosite în speciile pectorale sau sub formă de infuzii.

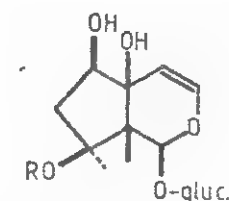
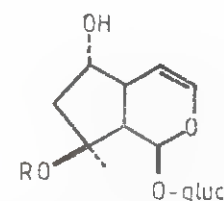
Bibliografie

1. GRABIAS B., ŚWIATEK L. — *Herba Polonica*, 1987, 33 (4), 225.
2. ŚWIATEK L., DOMBROWICZ E., KUROWSKA A. — *Herba Polonica*, 1985, 31 (1–2), 29.
3. ŚWIATEK L., KUROWSKA A., ROTKIEWICZ D. — *Herba Polonica*, 1984, 30 (3–4), 173.
4. OSVÁTH K., PÁPAY V., TÓTH L. — *Herba Hungarica*, 1982, 21 (2–3), 147.
5. PÁPAY V., TÓTH L., OSVÁTH K., BUJTÁS GY. — *Pharmazie*, 1980, 35, 334.



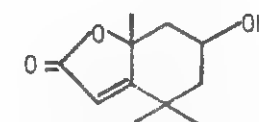
	R
1 aucubozida	H
2 6-glucozil-aucubozida	glucozil
3 6-xilozil-aucubozida	xilozil

catalpol



	R
4 ajugol	H
5 ajugol-8-acetat	acetil
6 lateriozida	cinamil

	R
7 harpagida	H
8 harpagid-8-acetat	acetil
9 harpagozida	cinamil



iololid

Fig. 224 — Structura chimică a iridoidelor din *Verbasci flos*

2. HETEROZIDE (Glicozide)

Heterozidele sînt un grup de substanțe de natură vegetală, care prin hidroliză pun în libertate una sau mai multe oze și o parte neglucidică, numită aglicon sau genol. Agliconul reprezintă partea specifică a combinației și poate avea o structură chimică foarte variată.

Caracterul general care include heterozidele în această clasă (ea însăși putînd fi considerată ca o subdiviziune a glucidelor) este partea glucidică, cu alte cuvinte tocmai partea nespecifică din structura lor chimică. Din aceste motive, totuși, includerea heterozidelor în clasa glucidelor este neadecvată.

Această parte glucidică poate fi o oză, sau o oligozidă, formată din 2—5 oze sau chiar mai multe.

Compușii a căror parte glucidică este formată din glucoză, se numesc glucozide. Cei a căror parte glucidică este formată din alte oze, se numesc glicozide. Toate, în general, poartă denumirea de heterozide.

Fiecare heterozidă are o denumire proprie care se termină cu sufixul ozidă, rădăcina cuvîntului putînd avea diferite proveniențe:

- de la planta din care a fost extrasă: arbutozida (*Arbutus*);
- de la organul de plantă în care a fost găsită: hesperidozida (hesperida);
- de la denumirea chimică a agliconului: coniferozida (alcool coniferilic);
- de la numele descoperitorului: kemferozida (Kaempfer).

În tratatele mai vechi, denumirea heterozidelor se termină în sufixul ină, ceea ce corespunde însă denumirii aminelor. Conform nomenclaturii moderne, denumirile heterozidelor trebuie să aibă terminația ozidă corespunzătoare legăturii glicozidice — iar agliconul, deoarece este totdeauna un alcool care stabilește legătura glicozidică, trebuie să poarte terminația ol.

Exemplu: *hesperidina* — denumirea veche, *hesperidozida* — denumirea corectă, *hesperidol* — denumirea agliconului.

De regulă, denumirea heterozidelor se pune la genul feminin (C.D. Nenișescu).

Răspîndire. Heterozidele au o răspîndire relativ mare. Ele au fost identificate în numeroase plante. Unele dintre ele nu au predilecție filo-

genetică și sînt prezente în numeroase specii; exemplu: rutozida, în peste 500 de specii. Altele sînt specifice unei anumite familii, exemplu: arbutozida, pentru familia *Ericaceae*.

Heterozidele nu au o localizare strictă în organismul plantei, ele putîndu-se găsi în toate organele acesteia. La aceeași plantă însă, heterozidele aparținînd aceleași clase de agliconi predomină într-un anumit organ.

Din punct de vedere cantitativ, prezintă variații foarte mari, de la cîteva mg la sută (exemplu în *Achillea millefolium*), pînă la cîteva zeci de grame la sută (*Saponariae radix*). În ceea ce privește repartitia lor în regnul vegetal, putem întîlni specii care conțin — ca principii active — un singur tip de heterozidă (rutozida din *Sophorae flos*), pe cînd altele pot să conțină mai multe serii de glicozide, dotate cu activitate (heterozide cardiotonice, saponozide, flavonozide la *Digitalis folium*). O situație asemănătoare o vom întîlni și în cazul altor clase de principii active.

Structura chimică. Numărul și felul ozelor ce intră în alcătuirea părții glucidice este foarte variat. Mai frecvente sînt: pentozele: ramnoza, arabinoza, xiloza etc. și hexozele: glucoza, galactoza, manoză, etc.

Există și oze specifice, care se găsesc numai în alcătuirea unor anumite heterozide: digitaloza, digitoxoza, cimaroza etc.

Cum s-a mai amintit, catena glucidică poate fi formată din una sau mai multe oze: genfibioza, strofantotrioza, patru oze la purpureaglicozida A, cinci oze la tigonozidă.

Legătura dintre catena glucidică și aglicon se face prin intermediul oxidrilului glicozidic care contractează o legătură eterică cu unul din oxidrii aparținînd agliconului.

Legătura semiacetalică a ozei respective trece în legătură acetalică (fig. 225).

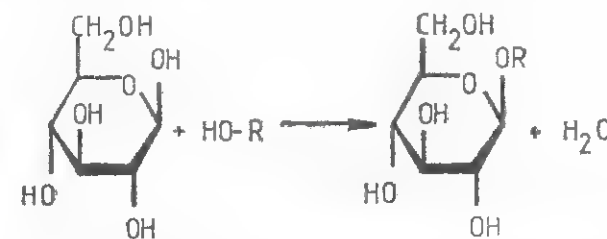


Fig. 225 — Schema formării heterozidelor (glicozidelor)

Deci, heterozidele sînt eteri naturali ai hidroxilului glicozidic cu un hidroxil alcoolic sau fenolic, sau derivați ai unor oze cu structură de acetal.

Legătura glicozidică poate fi stabilită însă și cu alți parteneri chimici, astfel că după funcția agliconului de care se leagă catena glucidică se disting patru tipuri de glicozide (fig. 226).

Cum oxidrilul glicozidic prezintă stereoisomerie fiind orientat în α sau β , există și formele glicozidice corespunzătoare, α - și β -glicozide. În natură se întîlnește cel mai frecvent legătura β -glicozidică (mai rar α).

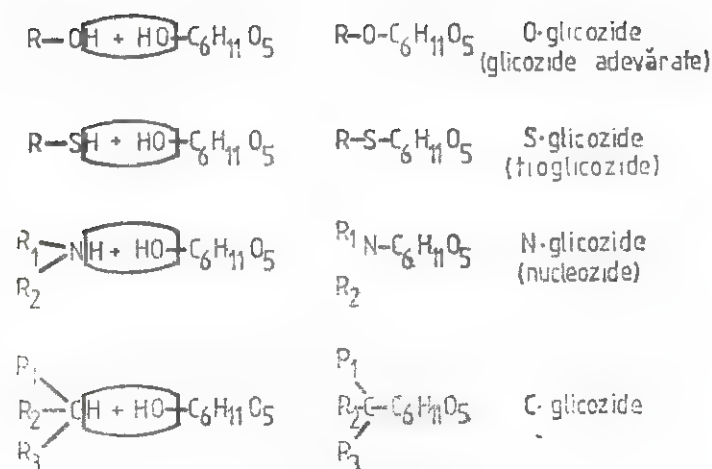


Fig. 226 — Tipuri de glicozide (heterozide)

Natura chimică a agliconului este extrem de variată, structura sa poate fi simplă (hidrochinona) sau foarte complicată (tigogenol), de asemenea poate fi aromatică sau alifatică (acid 3,12-dihidroxipalmitic).

Prin hidroliza acidă, heterozidele sînt scindate în componenți, cu refacerea oxidrilului glicozidic, acetalii fiind în general foarte sensibili la acțiunea acizilor. Hidroliza alcalină nu este posibilă.

Se poate efectua și o hidroliză enzimatică care este specifică, pentru că se petrece numai în prezența unei anumite enzime, și care de regulă, este parțială, pe cînd hidroliza acidă este totdeauna totală.

Structurile intermediare, parțiale, care iau naștere în urma hidrolizei enzimatică, se numesc progenine sau progenoli.

Cele afirmate sînt exemplificate în schema din figura 227.

Acțiunea enzimelor este foarte importantă pentru integritatea glicozidelor, ea depinde numai de natura legăturii glicozidice, cu alte cuvinte de configurația carbonului 1 al ozei. Pentru fiecare tip de legătură glicozidică există o enzimă specifică dar nu și pentru fiecare glicozidă în parte.

Astfel, pentru legătura α -glicozidică există o α -glicozidază (din drojdie), pe cînd pentru legătura β -glicozidică există o β -glicozidază (emulsina din migdale).

Alte oze vor fi la rîndul lor desfăcute din legătura glicozidică, de enzime specifice.

Astfel, emulsia care scindează β -D-glicozidele nu va scinda β -L-glicozidele și nici galactozidele sau ramnozidele. Specificitatea mai depinde și de forma piranozică sau furanozică a glucozei precum și de configurația la ceilalți atomi de carbon.

Agliconul avînd mai puțină importanță sub acest aspect, emulsina poate să scindeze β -glicozidele unor agliconi foarte diferiți.

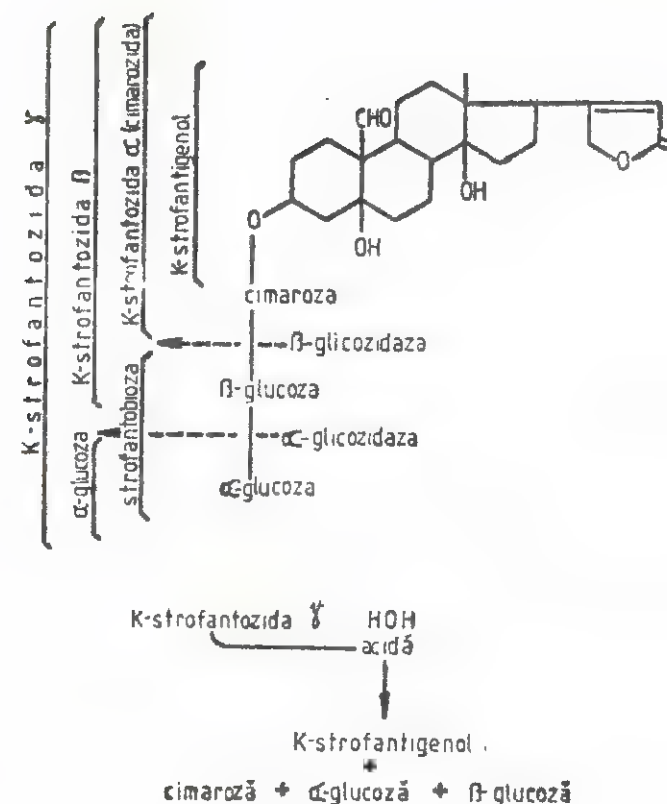


Fig. 227 — Hidroliza k-strofantozidei γ

În planta vie, glicozida și enzima specifică sînt localizate în celule separate.

Mirozinaza, enzimă existentă în drogurile ce conțin tioglicozide, se află în celule lipsite de glicozidă iar procesele de formare și de scindare enzimatică a glicozidelor se află, în planta în viață, într-un echilibru specific metabolismului organismului vegetal considerat. Odată cu moartea organismului, echilibrul se distruge și deseori, prin pierderea semipermeabilității, enzima vine în contact cu glicozida, degradînd-o.

În funcție de natura și utilizarea dată drogurilor respective, uneori, astfel de degradări enzimatică ale glicozidelor, în însăși conținutul drogurilor, este urmărită.

Hidroliza enzimatică se petrece numai în mediu apos și este foarte importantă pentru stabilirea structurii heterozidelor.

Deoarece natura chimică a glicozidelor diferă, după structura agliconului, fiind deci foarte variată, biogeneza lor s-a studiat în cadrul grupei din care fac parte aceștia, catena glucidică avîndu-și originea în ciclul fotosintezei.

Prepararea heterozidelor. Există metode generale și speciale pentru prepararea heterozidelor din materialul vegetal.

Metodele generale se subîmpart, după natura solventului cu care se face extracția. Acestea pot fi reprezentate schematic după cum reiese din figura 228.

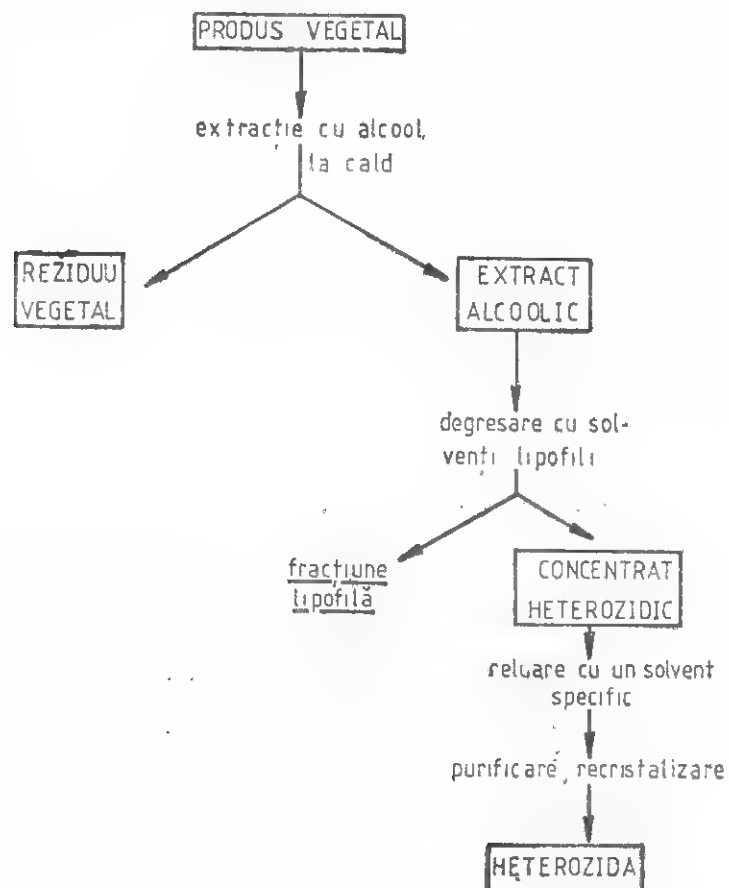


Fig. 228 — Extracția heterozidelor cu alcool la cald

Pe lângă generalitatea sa, aceasta este metoda care menajează cel mai mult integritatea structurală a heterozidelor, datorită în primul rând simplității operațiilor. Sînt însă cazuri, cînd chiar simpla extracție și concentrarea sub presiune redusă, prejudiciază structura corpului urmărit.

Datorită lăbilității lor, unele substanțe naturale pot suferi modificări ușoare, uneori mai greu de sesizat (cum ar fi racemizarea), dar care au o mare influență asupra păstrării activității terapeutice. De aceea, trebuie să ne asigurăm în primul rînd că, în urma aplicării unui anumit procedeu, nu ajungem la obținerea unui artefact.

În astfel de cazuri, se impune cu necesitate stabilizarea materiei prime de origine vegetală, în stare proaspătă, înainte de a fi supusă extracției.

Uneori, materia primă conține numeroase alte substanțe balast, ale căror proprietăți interferează cu cele ale substanței urmărite și în astfel de cazuri se impune purificarea, prin îndepărtarea balastului din extractul brut, însă de la începutul operațiilor de izolare. În acest sens se efectuează extracția cu apă și defecarea cu un agent defecant, cum ar fi, de exemplu, acetatul de plumb (fig. 229).

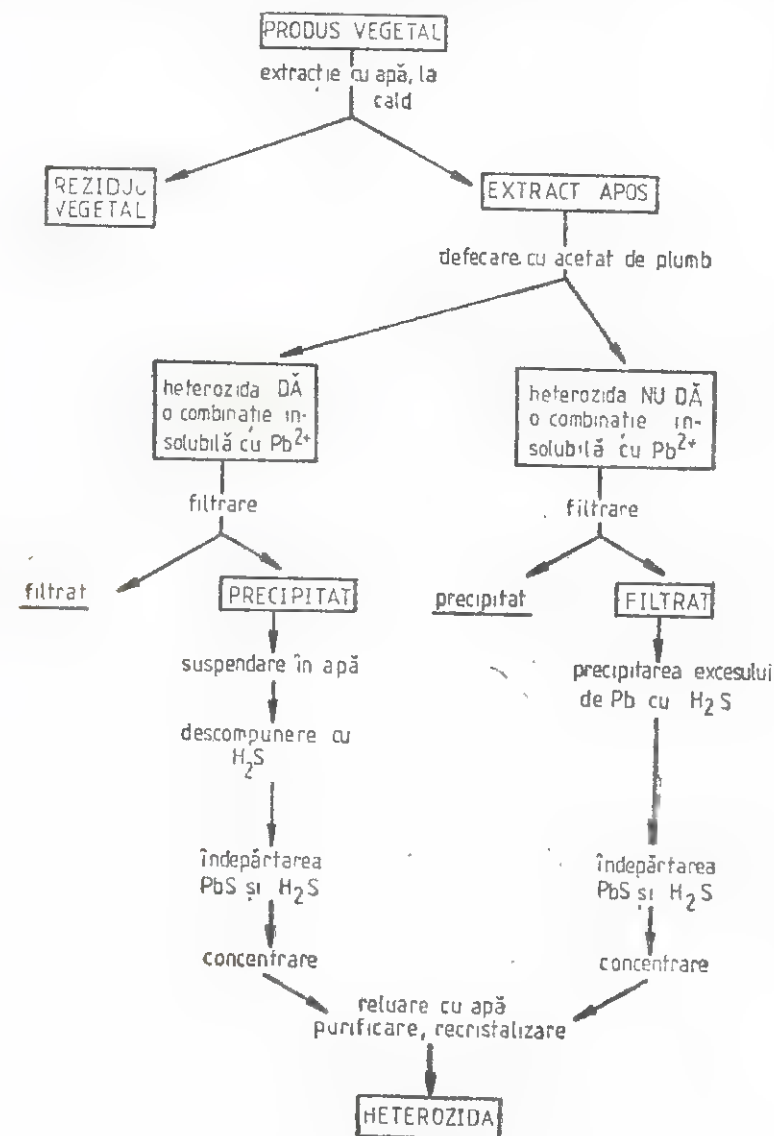


Fig. 229 — Extracția heterozidelor cu apă la cald

Deplumbarea se poate face fie cu hidrogen sulfurat sau cu alți reactivi precipitanți ai plumbului.

Hidrogenul sulfurat rămâne dizolvat în oarecare proporție în soluția extractivă, de unde trebuie îndepărtat după filtrarea sulfurii de plumb, prin încălzirea pe baie și barbotarea unui curent de bioxid de carbon. Uneori, hidrogenul sulfurat se descompune, dând o soluție de sulf coloidal, greu de îndepărtat în continuare.

Pentru evitarea unor astfel de inconveniente se folosește pentru precipitarea plumbului sulfatul sau fosfatul de sodiu, mai ușor de manipulat. Va trebui însă să se lucreze în condiții stoechiometrice, pentru a nu rămâne, în continuare, cu un exces de sare solubilă de sodiu.

Uneori se utilizează, drept defecant, sulfatul feric sau hidroxidul de aluminiu, care este precipitat cu ajutorul amoniacului, dintr-o soluție de clorură de aluminiu.

Se alege una din variantele descrise după natura heterozidelor luate în lucru.

La ambele variante trebuie să ne asigurăm, mai întâi, că tratarea cu acetatul de plumb nu conduce la modificarea edificiului molecular al principiilor active. În astfel de cazuri, metoda de extracție trebuie schimbată.

În orice caz, ca o concluzie, trebuie să fim totdeauna preocupați de a alege procedeele de lucru cele mai blânde, pentru a asigura la maximum protecția moleculelor labile. Așa cum aminteam, trebuie să evităm în primul rând racemizarea.

Uneori, prezența acizilor organici în materialul vegetal poate conduce la hidroliza heterozidelor în cursul proceselor de extracție la reflux, distilare, solubilizare etc., cu alte cuvinte, ori de câte ori trebuie să aplicăm încălzirea. În astfel de cazuri se obișnuiește a se adăuga în mediul de extracție carbonat de calciu sau bariu, care vor neutraliza acizii organici și ale căror săruri de calciu sau bariu sînt mai puțin solubile în solventul de extracție.

Clasificare. Heterozidele se împart în subgrupe, după natura chimică a agliconului. Deoarece partea specifică a heterozidelor este constituită din agliconul care are un rol bine definit, în metabolismul plantei, cuprinderea tuturor heterozidelor într-o singură grupă nu este tocmai potrivită.

În majoritatea lucrărilor de specialitate heterozidele se subîmpart astfel:

1. heterozide alifactice (heterozidele unor hidroxiacizi grași superiori);
2. heterozidele senevolilor (glicosinapide);
3. heterozidele cianhidrinelor (heterozide cianogenetice);
4. heterozidele bazelor azotate (nucleozide și glicocalcoizi);
5. heterozide al căror aglicon este de origine aromatică;
6. antraglicozide (antracenozide);
7. heterozide cardiotonice;
8. saponozide;
9. flavonoide (flavonozide, antocianozide, tanozide);
10. heterozide cu structură necunoscută.

Față de interrelațiile biogenetice ale principiilor active, această împărțire este destul de artificială. Din aceste motive, se va utiliza, în lucrarea de față o altă împărțire.

După concepția noastră, în funcție de datele actuale privind biogeneza principiilor active, așa cum am afirmat, nu vom considera heterozidele o clasă de substanțe natural constituită. Ca atare, vom clasifica acest gen de substanțe după natura chimică a agliconului, în ordinea formării lor în cadrul metabolismului general al organismelor vegetale.

Pentru heterozidele cu agliconi aromatici rezultați prin intermediul acidului șikimic, se poate face următoarea clasificare:

1. heterozide cu nucleu aromatic;
2. derivații acizilor polifenolcarbonici — taninuri;
3. derivați fenilpropanici — cumarine, lignane;
4. flavonoide.

Asupra unor heterozide cu nucleu aromatic, care însă provin prin aromatizarea cu ajutorul acetilcoenzimei A și anume derivații acidului salicilic, vom mai reveni la capitolul respectiv.

Identificarea și dozarea. Nu se cunosc metode generale de identificare a heterozidelor, acestea fiind funcție de natura agliconului.

De asemenea, nu a fost elaborată o metodă absolut generală, și în acest caz metodele existente sînt legate de natura chimică a agliconului.

După natura agliconului se cunosc metode de dozare: gravimetrice, colorimetrice, complexonometrice, în mediu anhidru și cromatografice.

Există totuși o metodă ce poate fi socotită relativ generală, care se adresează catenei glucidice, fiind, prin aceasta, nespecifică și care poartă denumirea de metoda Bourquelot. În esență, această metodă constă în măsurarea $[\alpha]_D$ la polarimetru înainte și după hidroliza glicozidei respective, pe cale enzimatică, cu ajutorul emulsinei. Se determină indicele de reducere enzimolitică.

Rolul fiziologic al heterozidelor în plantă. După unele teorii mai vechi, heterozidele ar avea în organismul plantei un rol de rezervă. Această afirmație nu se poate generaliza, deși unele heterozide ar putea fi socotite ca material de rezervă.

Pentru unele dintre ele, glicozidarea reprezintă reacția prin intermediul căreia organismul vegetal solubilizează proprii săi metaboliți cu caracter lipofil (fitosteroli, flavonoli), necesari bunei sale funcționări. Sub formă glicozidată, datorită aportului unui mare număr de grupări hidrofile, substanțele vor fi solubile în mediul apos, intracelular, putînd difuza mai ușor prin membranele celulare.

Alteori, glicozidarea este utilizată de plantă pentru a stabiliza unii corpi foarte labili (exemplu: nitrilul acidului mandelic).

În sfîrșit, după cum pare din ce în ce mai bine stabilit (Goris — 1965), glicozidarea reprezintă o reacție generală a organismului vegetal în scopul detoxificării unor produși toxici. Astfel, cloralul, hidroxi-0-clorfenolul sau barbitolul, injectate unor plante, sînt transformate în glicozidele respective (fig. 230). În mod analog, plantulele de fasole transformă hidrochinona în arbutozidă.

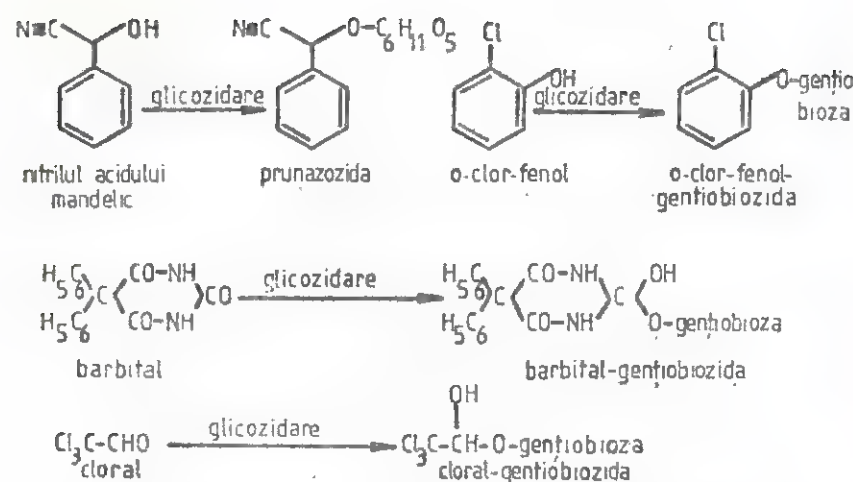


Fig. 230 - Exemple de glicozidare a unor compuși labili sau toxici

Alcoolii și fenolii liposolubili trec, în urma glicozidării, din spațiul lipidic al celulei (plasmă) în vacuole, devenind solubili și putând fi transportați apoi prin intermediul sevei circulante spre alte celule.

Reacția de detoxificare a fost bine demonstrată de Goris cu ajutorul vanilinei, atât *in vivo*, cât și *in vitro*, pe culturi de țesuturi vegetale. Întreprinzând un studiu sistematic, el a arătat acțiunea toxică a vanilinei, pe care celula vegetală o contracarează prin glicozidarea acesteia.

Acțiune farmacodinamică și utilizări. Deoarece acțiunea farmacodinamică depinde de natura agliconului, întrebările vor fi studiate la fiecare produs în parte. Aceasta nu înseamnă însă, că nu i-ar reveni și catenei glucidice nici un rol; prin modificarea solubilității principiiului activ, se influențează indirect resorbția enterală, biodisponibilitatea, factorul de repartitie pe organe, precum și viteza de eliminare. Aceasta înseamnă că glicozidarea conferă hidrosolubilitate substanței glicozidate, prin intermediul acesteia influențând absorbția și biodisponibilitatea.

Considerând administrarea orală a principiiului activ ca fiind calea de administrare cea mai frecventă și, totodată, cea mai comodă, să vedem cum se realizează absorbția și metabolizarea sa. Absorbția, la administrarea pe cale orală este de regulă lentă, neregulată și, uneori, particulară. În plus, principiile active, înainte de a ajunge în circuitul sanguin general, ajung datorită circuitului enterohepatic în ficat, unde are loc o metabolizare, cel puțin parțială.

Cele mai importante secțiuni pe traiectul gastro-intestinal sînt, din punct de vedere al absorbției, stomacul și intestinul subțire.

O primă absorbție, destul de redusă ca intensitate, se realizează încă la nivelul stomacului. Deoarece mucoasa gastrică are o structură histologică mai puțin adecvată absorbției, în mod normal, la acest ni-

vel, vor fi absorbite, destul de lent, săruri minerale, apă, glucoză și diverse glicozide, precum și alcool și substanțele dizolvate în acesta. Glicozidele, precum și o serie de principii active administrate sub formă de tincturi sau extracte alcoolice, vor fi parțial absorbite la nivel gastric. Cantitatea de principii active — glicozide — neabsorbite prin mucoasa gastrică, vor părăsi stomacul, pătrunzînd în intestinul subțire. Datorită însă mediului puternic acid ($\text{pH} = 1,5$) și enzimelor stomacale, unele heterozide pot suferi o hidroliză (enzimatică și acidă) eliberînd agliconul, liposolubil. În intestin va ajunge deci o anumită cantitate de heterozidă, nedegradată, alături de agliconul rezultat prin hidroliză. Ce se întîmplă, în continuare, la nivelul intestinului subțire, unde avem un pH ușor alcalin?

Prin conformația sa histologică, intestinul subțire este specializat pentru absorbție. Suprafața absorbantă a intestinului este mult mărită, prin existența vilozităților intestinale (aprox. $3000/\text{cm}^2$ în jejun și $2500/\text{cm}^2$ în ileus).

În interiorul vilozităților se găsește o rețea fină de capilare sanguine și limfatice. Substanțele absorbite (în special la nivelul jejunului), pot urma 2 căi:

- calea sanguină, care prin intermediul venei porte duce la ficat și de aici în circuitul general și
- calea limfatică care, evitînd pasajul hepatic, trece substanța activă direct în circuitul general.

Substanțele hidrosolubile — în cazul de față glicozidele — sînt absorbite pe cale sanguină, ajungînd prin vena portă la ficat, unde vor fi metabolizate. Principiile liposolubile sau solubilizate în grăsimi — în cazul nostru, agliconii — se absorb, de regulă, pe cale limfatică. Dar unii agliconi, datorită naturii lor chimice, pot forma, în mediul intestinal alcalin, compuși hidrosolubili, care nu vor fi preluați de circulația limfatică, ci de cea sanguină. Este vorba în special de agliconii fenolici, unii alcoolii și acizii, capabili de a da săruri hidrosolubile în mediul alcalin din intestin.

La nivelul intestinului gros, absorbția este mult redusă și lentă. Se absoarbe în acest segment, mai ales apa, atît glicozidele cît și agliconii care au traversat traiectul gastro-intestinal, absorbîndu-se în mică măsură la acest nivel.

Odată principiul activ absorbit, sub forma glicozidei, a agliconului sau a sării corespunzătoare, va ajunge fie în ficat (pentru substanțele hidrosolubile), fie direct în circuitul general, dacă e vorba de agliconul absorbit pe cale limfatică. În ficat, substanța activă poate suferi o metabolizare la un compus oarecare sau poate fi supus glucurononconjugării, aceasta din urmă reprezentînd modalitatea de detoxifiere a unui compus chimic, tipică funcției hepatice. Din ficat, glicozida și agliconul (ca atare sau sub forma metaboliților corespunzători) ajung în circuitul general, prin intermediul căruia vor ajunge la locul (organ sau țesut) unde urmează să-și exercite acțiunea.

În final, după pasaj renal, principiile active sau metaboliții lor vor fi eliminate cu urina, în timp ce, cantitatea de principii active ce n-a fost absorbită de-a lungul traiectului gastro-intestinal, va fi eliminată odată cu materiile fecale (fig. 231).

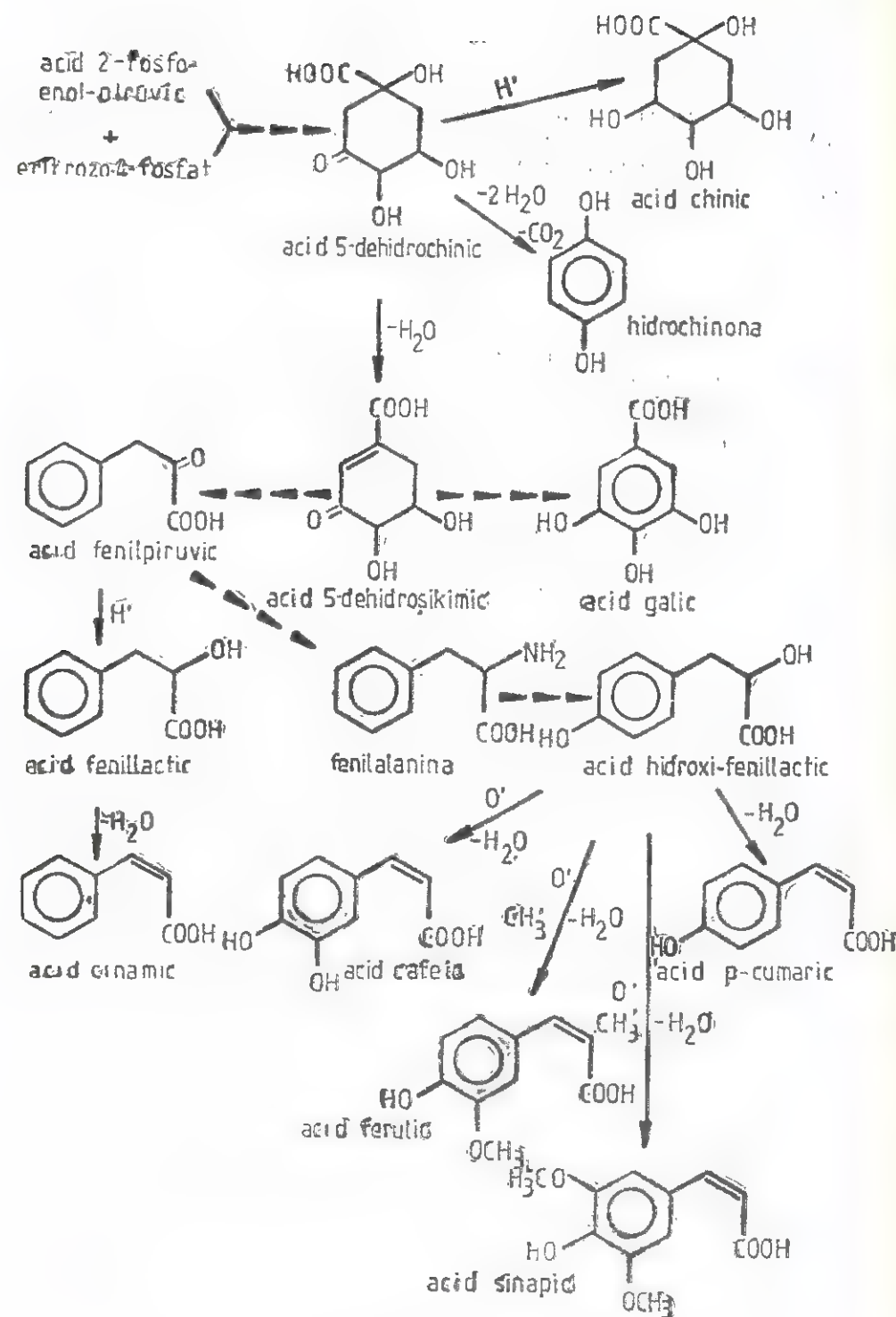
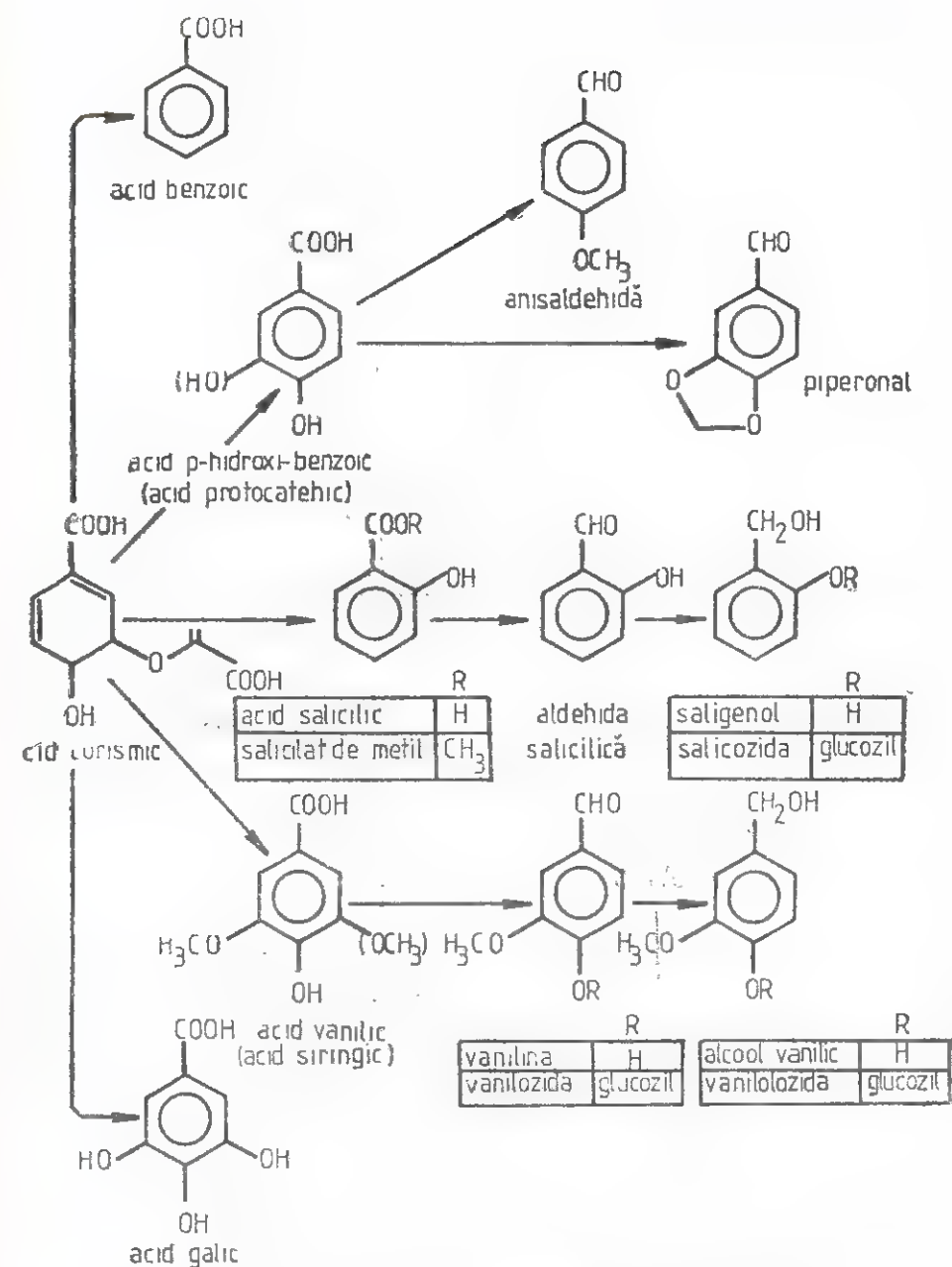


Fig. 232 — Formarea unor acizi polifenol carboxilici



Este drept, că nici în acest caz, grupele de substanțe citate nu iau naștere, în exclusivitate, prin aromatizarea pe calea acidului șikimic, dar pentru scopuri didactice, le vom discuta în cele ce urmează, în acest context.

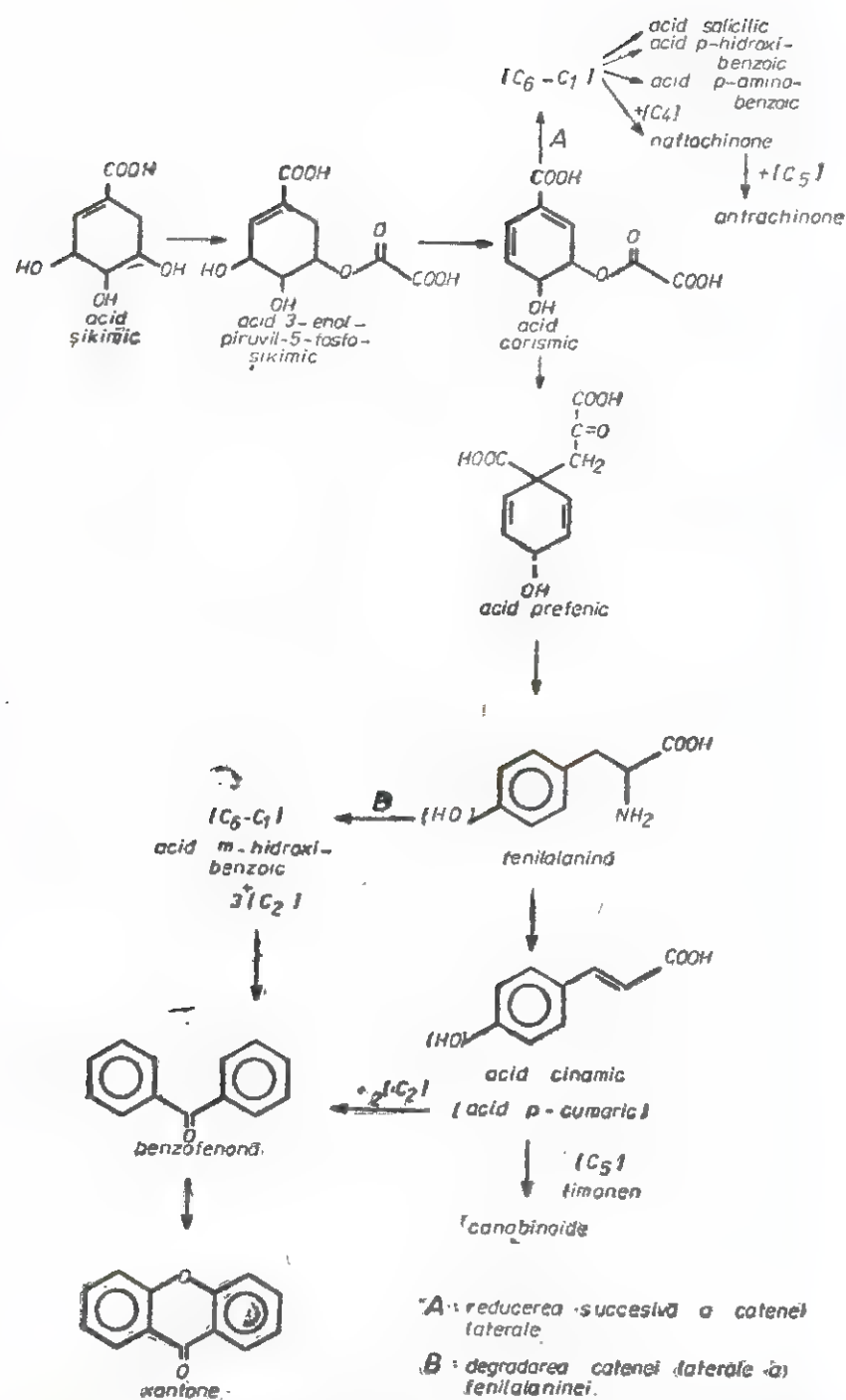


Fig. 234 — Formarea unor principii active prin intermediul acidului şikimic

În plante, aceşti compuşi se găsesc în special sub formă glicozidată şi mai puţin sub forma agliconilor liberi.

2.1.1. Glicozide ale hidrochinonei

Glicozidele hidrochinonei reprezintă o clasă de compuşi destul de răspândită în regnul vegetal, mai ales la reprezentanţi ai familiilor *Ericaceae*, *Saxifagaceae* şi *Rosaceae*. Cea mai răspândită glicozidă de acest tip este arbutozida, hidrochinon- β -D-glucozida; principalele glicozide existente în drogurile vegetale utilizate în scopuri terapeutice sînt redată în tabelul 27.

TABELUL 27

Principalele glicozide ale hidrochinonei



	R ₁	R ₂	
ARBUTOZIDA	C ₆ H ₁₁ O ₆	H	<i>Vaccinium vitis idaea</i> <i>Arctostaphylos uva-ursi</i> <i>Bergenia crassifolia</i> <i>Pyrus communis</i>
METILARBUTOZIDA	C ₆ H ₁₁ O ₆	CH ₃	<i>Vaccinium vitis idaea</i> <i>Arctostaphylos uva-ursi</i> <i>Vaccinium vitis idaea</i> <i>Pyrus communis</i>
PIROZIDA (acetil-arbutozida)	6-O-acetil-C ₆ H ₁₀ O ₄	H	<i>Vaccinium vitis idaea</i> <i>Pyrus communis</i>
CAPEOIL- ARBUTOZIDA	2-O-cafeoil-C ₆ H ₁₀ O ₄	H	<i>Vaccinium vitis idaea</i>
HIDROCHINON- GENTIOBIOZIDA	gentiobioză	H	<i>Vaccinium vitis idaea</i>

Conţinutul în derivaţi hidrochinonici este foarte variabil, mergînd de la 0,5—20% glicozide totale exprimate în arbutozidă, aşa cum reiese şi din tabelul 28.

Cu toate că frunzele de *Bergenia* conţin cantităţi apreciabile de glicozide ale hidrochinonei, ele nu pot fi utilizate în scopuri terapeutice, la fel ca şi frunzele de păr (*Pyrus communis*), deoarece au un conţinut ridicat în tanin, ceea ce determină apariţia, la folosire mai îndelungată, a unor iritaţii gastro-intestinale.

Glicozidele de acest tip nu sînt singurii derivaţi de hidrochinonă cunoscuţi a exista în plante. Este cunoscut faptul, că în unele zone din India, dar mai ales în Tibet, indicele demografic se menţine constant de mai bine

de 200 de ani. Cercetări efectuate în zonele respective au scos la lumină că acest fenomen se datorește alimentației, bazată în mare măsură pe consumul de mazăre, *Pisum sativum*. Ori, analizele întreprinse în vederea izolării din bobul de mazăre a principiului activ, au demonstrat că este vorba de un derivat de hidrochinonă care, administrat în primele 8—10 zile de sarcină la șobolance gravide, determină resorbție fetală.

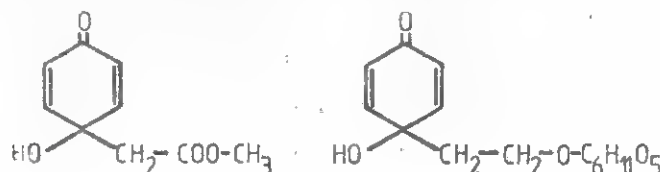
TABELUL 28

Principalele produse ce conțin glicozide ale hidrochinonei

Produs vegetal/specie	Familia	Conținutul exprimat în arbutozidă %
<i>Vitis idaeae folium</i> (<i>Vaccinium vitis idaeae</i>)	<i>Ericaceae</i>	5—7
<i>Uva-ursi folium</i> (<i>Arctostaphylos uva-ursi</i>)	<i>Ericaceae</i>	5—14
<i>Bergeniae folium</i> (<i>Bergenia crassifolia</i>)	<i>Saxifragaceae</i>	12—20
<i>Pyrus communis</i> frunze	<i>Rosaceae</i>	2—5
<i>Myrtilli folium</i> (<i>Vaccinium myrtillus</i>)	<i>Ericaceae</i>	0,5
<i>Callunae herba</i> (<i>Calluna vulgaris</i>)	<i>Ericaceae</i>	0,5
<i>Virburni cortex</i> (<i>Viburnum prunifolium</i>)	<i>Caprifoliaceae</i>	0,5

Plecând de la aceste constatări, în India derivatul activ (m-xilohidrochinona) este folosit de către femei, drept contraceptiv. Administrat pe cale bucală în doze de 150—350 mg, de două ori pe lună, reduce natalitatea cu 50% (Farnsworth N. R. și colab., 1975).

În ultima vreme au fost identificați, în diferite specii de *Jacaranda*, benzochinol, substanțe derivate de la benzochinonă. Dintre aceștia jacaranona s-a dovedit a fi activă față de leucemia P-388.



jacaranona; benzochinol-glicozida din *Cornus* sp.

Că jacaranona nu este singura substanță de acest tip în regnul vegetal, o dovedește prezența glicozidei alcoolului derivat, identificat în numeroase specii de *Cornus* (Ogura M. și colab., 1976).

Bibliografie

1. KUZMIN V. I., CONTAR E. M., PUȘCAREV G. N. — Rastit. resursi, 1985, 21 (2), 176.
2. DEUTSCH H., ZALKOW L. H. — J. Nat. Prod., 1982, 45 (4), 390.

2.1.1.1. *Vitis idaeae folium*

Reprezintă frunzele recoltate de la planta *Vaccinium vitis idaeae*, din familia *Ericaceae*, denumită popular merișor sau coacăz de munte.

Obținerea produsului. Recoltarea are loc în timpul anului, dar se recomandă mai ales în timpul înfloririi. Uscarea se face conform normelor generale, prevăzute la capitolul uscarea produselor vegetale.

Caractere macroscopice. Se prezintă sub formă de frunze coriace, obovate sau eliptice cu un pețiol scurt și cu marginea întreagă sau ușor crenelată. De obicei, marginile lor sînt răsucite către fața dorsală.

Fața superioară, mai lucioasă, prezintă nervura mediană învaginată. Fața inferioară, în schimb, este mată iar nervura mediană proeminentă. Are dimensiuni cuprinse între 2—3 cm lungime și 1—1,5 cm lățime.

Sînt de culoare verde închis pe fața superioară, cea inferioară fiind mai deschisă și cu numeroase puncte brune.

În timpul păstrării lor, culoarea poate trece spre verde cenușiu și chiar verde roșcat.

Gustul este astringent, puțin amar iar mirosul lipsește.

Caractere microscopice. Într-o secțiune transversală, practică prin frunza de merișor, se poate vedea un mezofil heterogen asimetric în care țesutul palisadic este mai redus, sau aproape egal cu țesutul lacunar și format din 2—3 rânduri de celule.

Cele două epiderme sînt cutinizate, în special cea superioară pe care, în dreptul nervurei mediane, se pot observa cițiva peri tectori unicelulari, sclerificați.

Fasciculul conducător libero-lemnos, din dreptul nervurei mediane, este colateral și este înconjurat de un periciclul sclerificat, fragmentat.

Sub ambele epiderme, colenchim.

Într-un preparat de pulbere se pot observa fragmente de țesut clo-rofilian, prezentînd epiderma cu cuticulă dezvoltată, formată din celule cu pereți mai mult sau mai puțin sinuati. Stomatele au două celule anexe.

De asemenea, se mai pot observa fragmente foarte rare din perii tectori, fragmente de elemente sclerificate din pericilul, elemente conducătoare.

Compoziția chimică. Principiul activ al frunzelor de merișor este constituit din glicozidele hidrochinonei și ai derivaților săi de metilare. Componentul principal este arbutozida. Alături de aceasta, se mai găsește metilarbutozida, în cantități variabile, dar care poate să și lipsească.

De obicei, glicozidele sînt însoțite și de agliconii liberi, dar aceștia pot proveni și prin hidroliza glicozidelor în timpul operațiilor de prelucrare în vederea extragerii sau dozării.

Friederich (1968) a descoperit și o altă glicozidă, pirozida un acetil-derivat al arbutozidei, acetilarea făcîndu-se la alcoolul primar al β-glucozei.

A mai fost identificat un derivat acilat al arbutozidei la molecula de glucoză, cafeoil-2-arbutozida (Haslam și colab. — 1964) și un ester benzoic al glucozei, vacciniina sau 6-benzoil-glucoza (Block și colab. — 1960).

În afara acestor heterozide, frunzele de merișor mai conțin tanin galic, elagic, acid chinic, acid ursolic, glucide, ceară și două flavonozide: izocvercitrizida și hiperozida.

Prepararea arbutozidei. Produsul vegetal, pulverizat, se extrage cu apă fierbinte, se supune defecării cu acetat de plumb, se elimină excesul de plumb prin barbotarea unui curent de hidrogen sulfurat, sau prin tratare cu o soluție de sulfat de sodiu, se filtrează și se concentrează pînă la consistența unui sirop gros.

Din acesta, prin cristalizare, se depune arbutozida care se filtrează și se usucă.

Purificarea se face din apă sau metanol, după decolorare cu cărbune animal.

Identificarea. O soluție de arbutozidă sau un decoct de frunze 2%, lasă să apară, la adăugarea unui cristal de sulfat feros, o colorație roșie care trece în violet, depunînd și un precipitat de culoare violet închis. La tratarea cu cîteva picături de soluție de alaun feric amoniacal, se produce o colorație albastru închis, datorită taninurilor.

F. R. VIII recomandă o reacție prin care se efectuează hidroliza acidă, direct în frunze, se extrage cu eter etilic, se evaporă eterul și reziduul se microsublimează pe o lamă de microscop. Sublimatul, tratat cu o picătură de clorură ferică, se examinează la microscop. Se observă cristale aciculare, brun negricioase.

Pentru identificare, se mai pot folosi cromatografia pe hîrtie, care prezintă avantajul selectivității, punînd în evidență fiecare component în parte, glicozidă sau aglicon.

Dozarea. Există mai multe metode de determinare cantitativă a arbutozidei. Una dintre cele mai larg folosite este metoda iodometrică, care prezintă însă dezavantajul lipsei de specificitate, determinînd, alături de arbutozidă și alți fenoli sau substanțe reducătoare din plantă.

Metoda iodometrică constă în următoarele: extractul din pulberea de frunze, obținut cu ajutorul apei sau al acetonei, se defecă cu acetat de plumb, se îndepărtează excesul de plumb și se hidrolizează glicozida, în mediu acid.

În produsul de reacție, în urma oxidării parțiale a hidrochinonei la p-benzochinonă, cu formarea de chinhidronă, apare o colorație brună. Chinhidronele rezultate în urma oxidării hidrochinonei, se reduc cu ajutorul zincului metalic, se alcalinizează și se titrează hidrochinona cu ajutorul soluției 0,1 N de iod.

Acidul iodhidric rezultat din interacțiunea iod-hidrochinonă, continuă să acționeze asupra p-benzochinonei formate, conform reacției generale, de adiție, a acizilor halogenați, la chinone. Produsul final al acestei reacții este 3-iod-hidrochinona.

G. Răcz a întreprins un larg studiu critic, al metodelor de dozare ale arbutozidei. Deoarece metoda descrisă anterior este puțin specifică autorul citat a elaborat o modificare a acesteia, în care, după hidroliză, se oxidează în totalitate hidrochinona la p-benzochinonă, cu ajutorul bi-cromatului și se antrenează cu vapori de apă chinona formată, ceea ce conferă o mai mare selectivitate, însoțită fiind și de o creștere considerabilă a sensibilității și preciziei.

Mediul din care se efectuează antrenarea cu vapori se saturează cu sulfat de sodiu iar titrarea se face indirect, adăugînd un volum de soluție de iod și titrînd excesul cu tiosulfat.

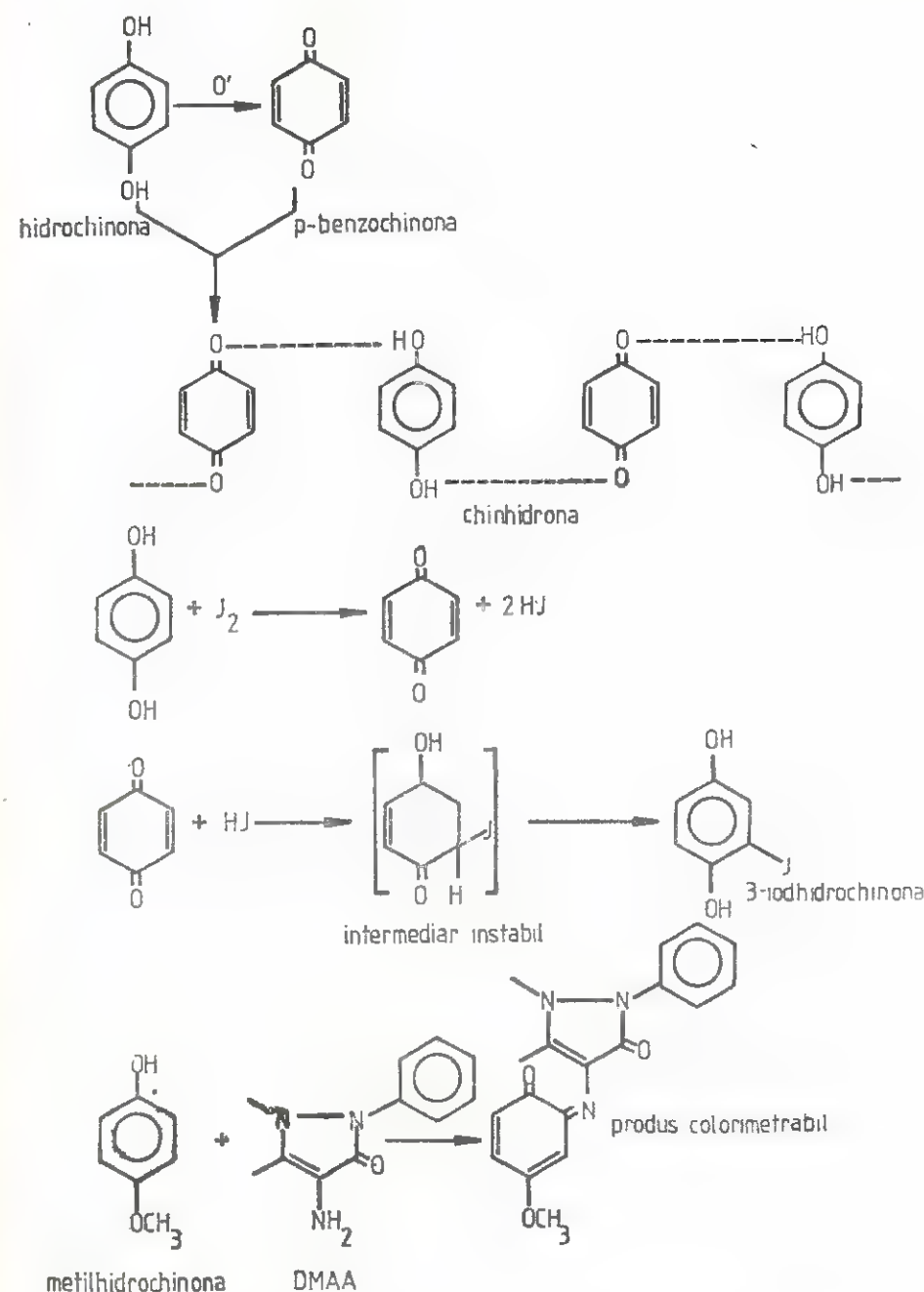


Fig. 235 — Dozarea hidrochinonei și a metilhidrochinonei

Metoda este oficializată în F. R. VIII, care cere un conținut de minimum 3% glicozide, exprimate în arbutozidă.

În afara celor descrise mai sus, se mai cunosc metode colorimetrice polarimetrice etc.

Hörhammer a elaborat o metodă volumo-cromatografică, în care, pipetând volume diferite dintr-un extract, pe cromatogramă, după tratarea cu reactivul de revelare, determină cantitatea minimă capabilă să producă reacția. Revelatorul este constituit din acid fosfowolframic care se pulverizează peste hîrtia cromatografică.

Este o metodă orientativă, ce se poate aplica în controlul rapid al medicamentelor, la nivelul farmaciei.

În frunzele de merișor s-a determinat pînă la 6—7 g% arbutozidă.

Există și o metodă pentru dozarea metilarbutozidei.

În acest caz, extracția se face în mediu acid, din capul locului, pentru a favoriza, concomitent și hidroliza glicozidelor. Produsul de hidroliză se oxidează cu apă oxigenată, la chinonă și aceasta se cuplează cu 4-amino-antipirină (reactiv Emerson), cînd se obține un complex colorat în roșu.

Complexul de metilhidrochinonă se extrage, selectiv, cu acetat de etil și se fotometrează.

Acțiune și întrebuințări. Sub formă de decoct sau infuzie, frunzele de merișor se folosesc în tratamentul bolilor căilor urinare și, în deosebi, în stări inflamatorii purulente. Pe traiectul urinar, arbutozida și metilarbutozida sînt hidrolizate la hidrochinonă, metilhidrochinonă și glucoză.

Acțiunea antiseptică, în tratamentul bolilor amintite se datorește hidrochinonei, care se elimină rapid prin urină, colorînd-o în verde. Se pare că acțiunea dezinfectantă a produșilor de degradare ai arbutozidei, se manifestă numai într-o urină alcalină (pH = 8—8,5) ceea ce se obține prin administrarea concomitentă de bicarbonat.

Într-o urină acidă, arbutozida este inactivă. Taninurile exercită o acțiune sinergică cu hidrochinona, prin calitățile lor astringente și antiseptice.

Acțiunea diuretică a infuziilor de frunze de merișor, nu se datorește aceluiași produși de degradare ai arbutozidei, așa cum se credea pînă nu demult, ci flavonozidelor, deși acestea sînt în cantitate insuficientă pentru a produce diureza în cele mai multe cazuri.

Sînt administrate în cazuri de catar vezical, cistite, pielite, uretrite.

Datorită taninurilor, sînt administrate pentru combaterea diareei, leucoreei, hemoragiilor.

Extractele apoase de plantă sînt active față de stafilococ, *in vivo*, ca și *in vitro*, dar această activitate nu este proporțională cu concentrația de hidrochinonă, din urină, ci depinde de sensibilitatea germenilor față de hidrochinonă.

Supradozată, poate provoca inconveniente prin cearea unei hipersensibilități, iritarea mucoasei gastrice, fenomene alergice.

Intră în compoziția ceaiului diuretic.

2.1.1.2. *Uvae ursi folium*

Frunzele recoltate de la planta *Arctostaphylos uva-ursi* (sinonim cu *Arbutus uva-ursi*) din familia *Ericaceae* și care este denumită popular strugurii ursului. Deși există în țara noastră, reprezintă totuși un produs de import.

Astăzi se cunosc, în țară, numai două stațiuni unde habitează această specie, deoarece în trecut, a fost exploatată pînă aproape de dispariție; din această cauză nu se mai recoltează la ora actuală, fiind ocrotită de lege.

Caractere macroscopice. Se prezintă ca frunze coriace, groase, pielose, cu suprafața lucioasă, glabre, cu o formă obovată, spatulată. Sînt scurt pețiolate, cu marginea întregă.

Nervura mediană este învaginată pe fața superioară, iar pe cea inferioară nervurile secundare se anastomozează formînd o rețea caracteristică.

Culoarea feței superioare este verde deschis, lucioasă iar a celei inferioare este mai deschisă, mată. Prin păstrare, în timp, colorația devine roșie-brună datorită taninurilor.

Lungimea este de maximum 2 cm iar lățimea de 1 cm.

Sînt dotate cu gust amar, astringent și sînt lipsite de miros.

Caractere microscopice. Mezofilul este heterogen asimetric, cu un țesut palisadic format din 3—4 rînduri de celule și mai dezvoltat decît țesutul lacunar.

Fasciculul conducător este colateral și inclus într-o punte de colenchim continuă, între cele două epiderme.

În celulele parenchimatică se observă cristale prismatice de oxalat de calciu.

Într-un preparat de pulbere se poate observa epiderma cutinizată, formată din celule poligonale și prevăzută cu stomate rotunde, avînd 5—8 celule anexe.

Rar și numai pe nervuri se întîlnesc peri tectori monocelulari.

Compoziția chimică. Frunzele de strugurii ursului conțin între 4—10% arbutozidă și oarecare cantități de metilarbutozidă. Există numeroase rase morfologice la această specie ceea ce face ca pe de o parte, conținutul total în derivați de hidrochinonă să varieze mult (de la 4—14,6%), de pe altă parte, proporția dintre arbutozidă și metilarbutozidă să nu fie nici ea constantă. Astfel, la produsul polonez și scandinav, spre exemplu, predomină arbutozida, în timp ce la produsul spaniol și austriac, cele două componente să se găsească în raport de 1:1. De asemenea, se mai găsesc 2-O-galoilarbutozida, 6'-O-acetilarbutozida și chiar hidrochinonă liberă în frunze, aceasta din urmă, prin polimerizare, conducînd la compuși macromoleculari de culoare brună, din care cauză, frunzele, prin conservare, se brunifică.

Este posibil ca asupra conținutului în arbutozidă să influențeze și momentul recoltării, precum și modul de uscarea al materialului vegetal. Urmărind conținutul în arbutozidă de-a lungul perioadei de vegetație, Kutanov și colab. au constatat că la frunzele recoltate din zona muntelui

Vitoșă, concentrația cea mai scăzută se înregistra la sfârșitul înfloririi (6,81%), cea mai mare (8,74%) atingându-se la sfârșitul lunii septembrie.

În afara derivaților de hidrochinonă, mai conțin până la 19% taninuri, în bună parte sub forma pentagaloil- și hexagaloil-glucozei precum și o serie de flavonozide, reprezentând mono- și diglicozide ale cverceto-ului și miricetolului (Denford K. E. 1973). Din punct de vedere cantitativ, la noi în țară, flavonele ajung la aproximativ 3,5%, exprimat în rutozidă (Tămaș M., 1973, 1974).

Mai conțin corpi cu structură triterpenică, cum sînt acidul ursolic, acidul oleanolic și un alcool, uvaolul, prezent și în frunzele unor rozacee și corespunzător ca structură acidului ursolic.

De asemenea conțin acid chinic și formic.

Identificarea. Se efectuează aceleași reacții ca la *Vitis idaeae folium*. Prin microsublimare, se obțin mai întâi cristale de hidrochinonă iar la temperatură mai ridicată, de acid ursolic.

De asemenea, drogul hidrolizat cu acid clorhidric diluat, se extrage cu eter, se îndepărtează, prin distilare, eterul iar reziduul se supune sublimării. Sublimatul se tratează cu reactiv Tollens, cînd Ag^+ este redus la argint metalic.

Localizarea. Dacă se tratează o secțiune în frunză cu acid sulfuric diluat, conținutul celulelor palisadice se colorează în galben-portocaliu. La adăugarea de acid azotic concentrat, celulele ce conțin arbutină vi-rează în galben crom.

Dozarea. În afară de conținutul în arbutozidă, *Uvae ursi folium* trebuie să prezinte o umiditate de maximum 12%, iar la calcinare nu tre-buie să furnizeze mai mult de 4% cenușă.

Utilizări terapeutice

Aceleași ca la produsul *Vitis idaeae folium*.

Bibliografie

1. KUTANOV G. M., GHENOVA E. M., RUMERUNI V. M. — Rastit. resursi, 1986, 22 (3) 425
2. LINNENBRINK N., KRAUS L. J. — Sci. Pharm., 1986, 54, 214.
3. WAGNER H. — Pharmazeutische Biologie-Drogen und ihre Inhaltsstoffe, G. Fischer Verlag, Stuttgart, 1985.
4. HÄNSEL R. — Pharmazeutische Biologie-Spezieller Teil, Hippokrates Verlag, Stuttgart, 1981.
5. JAHODÁR L., KOLB I., LEIPERTOVÁ I. — Pharmazie, 1981, 36 (4), 294.

2.1.1.3. Myrtilli folium

Frunzele de afin, *Vaccinium myrtillus* (Ericaceae) au o formă oval-ascuțită, avînd marginea fin dințată, sînt subțiri, glabre și scurt pețio-late. În stare proaspătă, sînt verde deschis, la uscare necorespunzătoare ajungînd să prezinte o culoare neagră-verzuie. Au un gust dulce acrișor, astringent și sînt lipsite de miros.

Frunzele conțin derivați triterpenici, taninuri, acid chinic, cafeic clorogenic, mici cantități de monotropitozidă, asperulozidă, cvercitrină

izocvercitrină, hiperozidă și 3-arabinozida cvercetolului; unii autori (Frie-drich H., Schönert F., 1973; Teuscher E., 1978) contestă prezența arbu-tozidei în frunze.

Cercetări românești au arătat, că există variații în ceea ce privește conținutul total în derivați flavonici (aproximativ 1,2% flavonozide ex-primare în rutozid) dependent de gradul de iluminare al frunzelor de meri-șor, în perioada de vegetație. Frunzele expuse unei iluminări intense, conțin, raportat la suprafață (cm^2), cantități aproape de 5 ori mai mari de glicozide flavonice, decît cele crescute la umbră (Tămaș, M., 1973, Tămaș M., 1974).

Intră în compoziția ceaiului dietetic, iar în unele zone, frunzele sînt utilizate sub forma infuziei în tratamentul diabetului, fapt pus pe seama unei glicozide a acidului galic, numită neomirtilină.

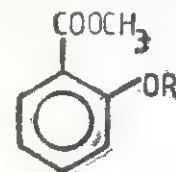
2.1.2. Glicozide ale unor derivați de acid salicilic

Apariția în regnul vegetal, în special a salicilatului de metil sub forma glicozidelor sale este cunoscută încă de la sfârșitul secolului trecut, glicozida cea mai răspîdită fiind monotropitozida, a cărei denumire de-rivă de la specia *Monotropa hypopitys*, pirolacee de origine americană și asi-atică, care se prescria ca vermifug și expectorant tocmai datorită conținutului în această glicozidă. Monotropitozida, primverozida salicilatului de metil este deosebit de răspîdită mai ales la speciile aparținînd familiilor Ericaceae, Betulaceae și Polygalaceae precum și în genul *Filipendula* din familia Rosaceae (Hegnauer R., 1964). O altă glicozidă, violutozida în care glicozidarea sali-cilatului de metil se face cu vicianoză, apare frecvent la speciile de *Viola*.

Caracteristic pentru plantele ce conțin glicozide ale unor derivați de acid salicilic este faptul că întotdeauna, acestea sînt însoțite în mate-riatul vegetal de enzimele corespunzătoare de degradare și anume degli-cozidaze și esteraze foarte active, care însă sînt localizate în celule ală-turate, altele decît cele în care se găsesc heterozidele în discuție. Prin rănirea sau moartea organului, aceste enzime ajung în contact cu glicozidele pe care le degradează, astfel încît, după scindarea glicozidei cu eli-berarea salicilatului de metil, are loc în continuare o hidroliză a legăturii ester, cu formarea de acid salicilic și respectiv a alcoolului metilic.

Aceasta explică de ce, odată cu uscarea produsului vegetal, mirosul aromat caracteristic de salicilat de metil dispăre, în drog formîndu-se aci-dul salicilic.

Glicozide ale salicilatului de metil sînt foarte răspîdite, întîlnindu-le la scoarța de *Betula lenta*, de *Populus sp.*, *Salix sp.*, *Viburnum pruni-folium*, în frunzele de *Gaultheria procumbens*, *Populus sp.*, *Quercus sp.*, *Coffea arabica*, în partea aeriană înflorită de *Viola tricolor*, în florile de *Filipendula ulmaria*, în mugurii de plop, dar și în rădăcini (*Senegae radix*) sau fructe cum ar fi fragi și zmeură, măcieșe și cireșe.



monotropitozida; R=primverozil; violutozida R=vicianozil

2.1.2.1. *Betulae cortex*

Este scoarța de culoare neagră, recoltată de pe specia *Betula lenta* (*Betulaceae*), mesteacăn originar din Canada și SUA. Scoarța conține cantități reduse (aprox. 0,2% în drogul proaspăt) de monotropitozidă, alături de cantități mici de acid galic, clorogenic și betulinol. Datorită conținutului în monotropitozidă se folosește în zonele de proveniență ca antireumatic.

2.1.2.2. *Gaultheriae folium*

Reprezintă frunzele speciei *Gaultheria procumbens*, (*Ericaceae*), tufă atingând 15–40 cm înălțime, cu frunze eliptice, scurt pețiolate și marginea întreagă, dure, coriace, casante, ușor recurbate spre fața inferioară, cu nervura mediană pronunțată. Florile mici, alb-rozii, reunite în ciorchine sînt înconjurate de un involucriu roz-roșu, și se transformă, după fecundare în fructe, sub forma unor capsule globuloase.

Frunzele, de culoare verde în stare proaspătă, brun-roșcate prin uscarea, cu un miros și gust caracteristic, puternic balsamic și aducînd a vanilie, se utilizează în scopul obținerii așa-numitei *esențe de wintergreen* prin antrenare cu vaporii de apă. Lichid limpede, gălbui, foarte fluid, insolubil în apă, dar solubil în solvenți organici și uleiuri vegetale, cu miros puternic aromat, particular, penetrant este format în special din salicilat de metil, la care se adaugă triacontan și gaulterilenă. *Esența de wintergreen* se folosește extern, în frecții antireumatice dar și intern, ca stimulent și antiseptic bronșic în doze de 0,5–1 g de 3–4 ori pe zi.

Se mai poate folosi și sub formă de inhalatii sau fumigații în tratamentul unor afecțiuni bronșice infecțioase.

Salicilatul de metil din compoziția *esenței de wintergreen* provine din gaulterină, care, în mod eronat era considerată înainte vreme ca fiind monoglucozida salicilatului de metil. Între timp se știe, că frunzele de *Gaultheria* conțin monotropitozidă, gaulterina fiind deci identică cu aceasta.

În afara frunzelor de *G. procumbens*, se mai folosesc și frunzele de *G. humilis*, *repens*, *punctata* și *hispidula* (ultimele trei originare din Java și India) pentru obținerea *esenței de wintergreen*.

2.1.2.3. *Populi gemma*

Drogul vegetal este constituit din mugurii foliari ai unor specii de plop, *Populus nigra*, *P. tremula* și *P. pyramidalis* din familia *Salicaceae*, arbori comuni în Europa centrală și meridională.

Mugurii se recoltează primăvara, înainte de a se desface frunzele, deoarece în acel moment conțin cea mai mare cantitate de substanțe rezinoase. Dacă se recoltează de pe plopii doborîți (din diverse rațiuni), se pot strînge toți mugurii, dar dacă recoltarea se face de la arbori în picioare, atunci se colectează doar mugurii laterali nu și cei terminali, care trebuie să asigure înfrunzirea.

Odată recoltați, mugurii se svîntă mai întîi, apoi se usucă, expuși în strat subțire pe rogojini sau împletituri de nuiele, în camere bine aerisite sau uscătoare artificiale.

Caractere macroscopice. Mugurii sînt constituiți dintr-un ax central, scurt, pe care se află amplasate 4–8 bractee ovale, ascuțite, imbricate, aderente unele de altele datorită substanțelor rezinoase, cu care sînt acoperite, ceea ce le conferă forma unor corpi alungiți, drepi sau ușor recurbați, mai mult sau mai puțin ascuțiți.

Datorită substanței rezinoase, cu care sînt îmbibate bracteele, au aspectul lucios. Deoarece, în urma uscării, rezina se solidifică, ei devin coriacei și casanți.

Sînt groși de 5–8 mm și ajung pînă la 2,5 cm lungime.

Culoarea este brun-gălbui, gustul aromat amar iar mirosul balsamic, particular.

Compoziția chimică. Mugurii de plop conțin în afară de rezină, ulei eteric și ceară, două heterozide: populozida și salicozida. Populozida este esterul benzoic al salicozidei, care la rîndul său, este glucozida saligenolului (alcoolul salilic).

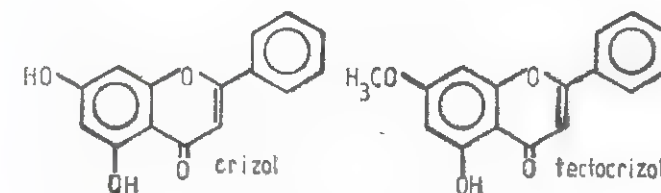
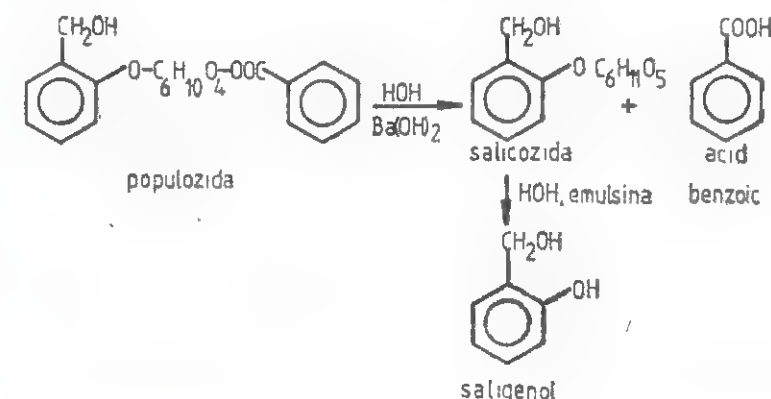


Fig. 236 — Structurile chimice ale compuşilor din *Populi gemma*

Prin hidroliză alcalină, în prezența hidroxidului de bariu, se desface mai întîi legătura esterică care pune în libertate salicozida. Aceasta din urmă este hidrolizată, cu ajutorul emulsinei, pînă la saligenol și glucoză.

Mugurii de plop mai conțin și flavone dintre care crizolul și tectocrizolul, care le imprimă colorația galbenă.

În plus, conțin galangină, pinocembrină, izalpinină, pinostrobină, 3-oximetilkemferol și 3-oximetil-galangină (Egger K. și colab., 1969).

Întrebuintări. Produsul este înzestrat cu proprietăți astringente. Datorită substanțelor cu caracter fenolic, prezintă o activitate antiseptică iar datorită flavonelor este diuretic.

Se folosește în tratamentul hemoroizilor, al traheitelor, bronșitelor, și intră în componența formulei pentru *Unguentum Populeum*.

2.1.2.4. *Ulmariae herba* (*Spirea herba*)

Reprezintă părțile aeriene ale speciei *Filipendula ulmaria* (sinonim cu *Spirea ulmaria*), din familia *Rosaceae*, popular denumită sinziană.

Plantă ierboasă, sinziana prezintă frunze compuse din 2—5 perechi de foliole mari, imparipenat sectate, late, ovale, foliola terminală, 3—5 lobată, fiind mult mai mare. Florile albe, mici, puternic aromate sînt dispuse în cime. Fructele, niște achene, sînt torsionate în spirală.

Conțin monotropitozidă, o glicozidă a salicilatului de metil, urme de vanilină, taninuri, glucide, hiperozidă, avicularină, spireozidă (evercitol-4'-glucozida) și heliotropină.

Monotropitozida, în timpul uscării, este descompusă enzimatic, salicilatul de metil volatilizîndu-se, astfel încît planta în stare uscată, este lipsită de miros.

Se folosește (la fel și *Spirea radix*) ca antireumatic și diuretic sub formă de infuzie. De asemenea, infuzia folosește pentru aplicarea de comprese pe articulațiile reumatice, dureroase.

2.1.2.5. *Viburni prunifolii cortex*

Sînt scoarțele recoltate de la specia *Viburnum prunifolium*, *Caprifoliaceae*, plantă originară din Florida și Connecticut. Arbustul furnizează terapeuticii scoarța, altădată oficială, care se prezintă sub forma unor fragmente neregulate, plate sau rulate subformă de jgheab de 5—10 cm lungime, late de 2—3 cm, uneori decorticate.

Pe fața externă sînt brun-roșcate, striate longitudinal, fața internă avînd culoarea galben-brună; fractura este netă, gustul ușor astrigent, lipsite de miros.

Conțin în principal salicozidă, substanțe rezinoase precum și viburnină, o glicozidă cu structură încă neclarificată, care la hidroliză enzimatică furnizează, alături de glucoză, un aglicon cu miros de valeriană și gust amar. Mai conține acizi organici (valerianic, citric, maleic), taninuri.

Se prescrie în special în dismenoree, avînd o acțiune ușor sedativă și spasmolitică mai ales în regiunea genitală (acțiune încă neinvestigată și deci — neconfirmată), dar în zona de origine se folosește și ca antidi-zenteric și în tratamentul hemoroizilor.

2.1.2.6. *Vanillae fructus*

Produsul constă din fructele imature și fermentate, recoltate de la liana *Vanilla planifolia*, din familia *Orchidaceae*. În stare proaspătă conțin glicozide ale alcoolului coniferilic, coniferozida. După fermentare, radicalul acrilic al alcoolului coniferilic este oxidat la funcție aldehidică iar glicozida, hidrolizată.

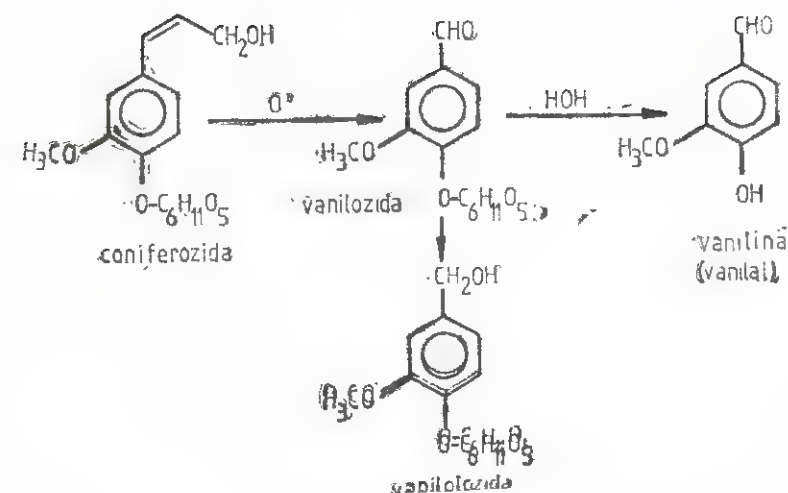


Fig. 237 — Formarea vaniline

Glucovanilina poate fi redusă la alcoolul corespunzător, care, prin oxidare, să furnizeze și el vanilină.

În fructele fermentate de vanilie se mai găsesc acid și alcool vanilic, care alături de vanilină și ceilalți corpi menționați posedă mirosul caracteristic, dar mai puțin intens, al vanilinei.

Se utilizează ca aromatizant.

3. DERIVAȚI AI ACIZILOR POLIFENOLCARBOXILICI

Prin sistemul de aromatizare cu ajutorul acidului șikimic am văzut că se ajunge, ca termeni finali, la derivați acizi, conținând un număr variabil de funcții fenolice.

Deoarece, astfel de compuși constituie principii active ai unor importante produse vegetale, în calitate de metaboliți și totodată sînt dotați cu proprietăți de grup, ne vom ocupa cu studiul lor în cele ce urmează.

De foarte multe ori, datorită caracterului lor polifenolic, sînt denumiți pe scurt polifenoli, însă această denumire generică este destul de discutabilă și limitată ca conținut.

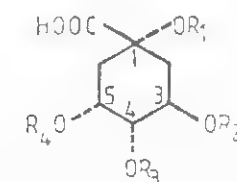
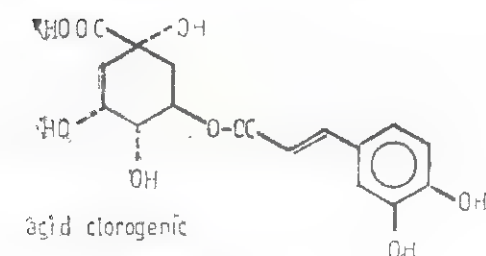
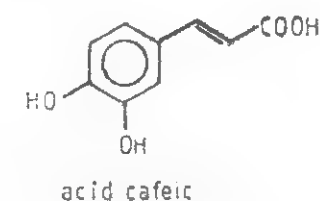
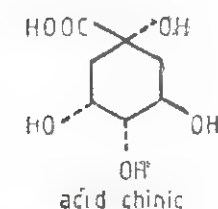
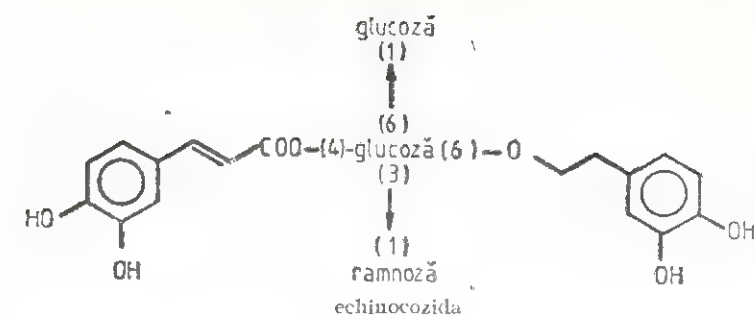
În regnul vegetal, acești compuși se găsesc sub formă mai ales de esteri, glicozide sau acilglicozide. Dintre esterii cei mari răspîndiți pot fi menționați acidul cicoreic (acid 2,3-dicafeoiltartric) și acizii clorogenici, înțelegînd sub această denumire esteri ai acidului cafeic cu acidul chinic și care sînt caracteristici unor plante din familia *Compositae*.

Astăzi se știe, că acidul clorogenic propriu-zis (acid 3-cafeoilchinic) se găsește în plante fie singur, fie însoțit de o serie de izomeri cum ar fi:

- acid criptoclorogenic: acid 1-cafeoilchinic,
- acizii neoclorogenici: acid 4-cafeoilchinic,
acid 5-cafeoilchinic, dar și de
- acizii dicafeoilchinici, așa numiții acizi izoclorogenici:
acid 3,4-dicafeoilchinic
acid 3,5-dicafeoilchinic
acid 4,5-dicafeoilchinic
acid 1,4-dicafeoilchinic = cinarină.

În mod analog, la *Labiatae* răspîndit este acidul cafeoil-2-hidroxi-dihidrocafeic, numit și acid rozmarinic, avînd proprietăți antioxidante deosebite și care explică folosirea unor frunze ca cele de rozmarin și jaleș în scopul conservării preparatelor de carne.

O glicozidă cu structură cu totul aparte este echinacozida, izolată din rădăcinile de *Echinacea angustifolia* și în care acidul cafeic este esterificat cu o moleculă de glucoză, care, la rîndul ei, contractează încă trei legături glicozidice.

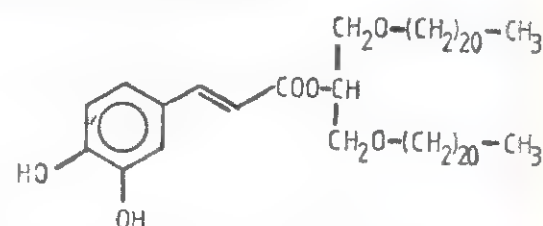


	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
acid criptoclorogenic	cafeoil	H	H	H
acid clorogenic	H	cafeoil	H	H
acizi neoclorogenici	H	H	cafeoil	H
	H	H	H	cafeoil
acizi izoclorogenici	H	cafeoil	cafeoil	H
	H	cafeoil	H	cafeoil
	cafeoil	H	cafeoil	cafeoil

Fig. 238 - Structurile chimice ale derivaților polifenolcarboxilici de tip acizi clorogenici

Pe de altă parte există și structuri cum ar fi cea a 1,3-dibehenil-2-feruloil-gliceridei identificate în scoarța tulpinilor de *Aquilaria malaccensis* (*Thymelaeaceae*) citotoxică, activă față de carcinomul nasofaringian uman (KB) și față de leucemia limfocitară P-388.

1,3-dibehenil-2-feruloilglicerida



Acizilor cafeoilchinici li se atribuie o foarte bună acțiune coleretică, care ar explica utilizarea mai ales a preparatelor obținute din *Cynarae folium*, în tratamentul unor afecțiuni hepatobiliare, mai ales ca hepatoprotectoare și coleretice.

După concepțiile actuale, tot polifenoli sînt și flavonoidele (flavonele, antocianozidele, catechinele) precum și derivații polihidroxilați ai naltalinei, antracenului etc., însă, ținînd seama de biogeneza ca și de proprietățile lor particulare, este mai indicat a studia aceste substanțe în grupe separate.

3.1. *Cynarae folium*

Sînt frunzele recoltate de la *Cynara scolymus* L., anghinară, din familia *Compositae*, plantă de origine mediteraneană, aflată la noi numai în culturi și cultivată pe scară largă în scopuri alimentare în Italia, Spania, Franța și California.

Caractere macroscopice. Frunzele de anghinară sînt mari, bi sau mai mult penat-fidate, cu lobii spinoși.

Pe fața superioară sînt glabre iar pe cea inferioară sînt pîslos tomentoase.

Sînt late pînă la 6—7 cm, însă în lungime pot să ajungă pînă la 50 cm.

Culoarea este verde închis pe suprafața superioară, cenușie pe cea inferioară.

Gustul este foarte amar, iar mirosul aproape lipsește.

Compoziția chimică. Principiile active ale anghinarei sînt constituite din depside cu structură polifenolică, cinarină (acid dicafeoil-chinic) și produși săi de hidroliză, acizii cafeic și chinic.

Cercetări întreprinse în țara noastră (E. Nichiforescu—1965) au arătat că cinarina nu se găsește ca atare în plantă și în drogul vegetal, ci se formează în timpul prelucrării în forme farmaceutice din acidul 3-cafeoil-chinic, substanță genuină. Față de cinarină, care este o tridepsidă, în plantă se mai găsește și 4 didepside, denumite global acizi clorogenici (acid clorogenic, criptoclorogenic, acizii neoclorogenici).

Un alt grup de principii active este alcătuit din compuși flavonoidici. Au fost identificate substanțe flavonoidice, denumite convențional cu literele A, B, V, G, D, E și J.

Dintre acestea, numai primelor două li s-a stabilit structura chimică și anume:

- compusul A = luteolin-7-glucozida
- compusul B = luteolin-7-rutinozida

În urma stabilirii structurii de constituție, ele au căpătat denumirea cinarozidă, respectiv scolimozidă. Autorii sovietici au pus în evidență și o triglucozidă, cu o moleculă de glucoză în 4' (Dranik-Cernobai—1966).

Mai conțin tanin și compuși triterpenici, lactuceroi și trasterol, sito-sterol și stigmasterol, o sapogenină steroidică.

Gustul amar este dat în special de o hidroxilactonă sescviterpenică ce poartă denumirea de cinaropictină, aflată sub formă de ester cu acidul β -hidroxi-metil-acrilic.

Încă din 1968 se stabilise faptul, că cinaropictina nu este singură răspunzătoare de gustul amar al frunzelor. Drozd izolase o a doua substanță, pe care o denumise cinarolid, avînd o grupare γ -lactonă, structura nefiind lămurită la acea dată. Substanța, amorfă, cu un p.t. = 126—127°C își păstra gustul amar la diluții de peste 1 : 2000 000.

Între timp, s-au izolat o serie de lactone sescviterpenice, ca dehidrocinaropictina, grosheimina și cinarotriolul, care contribuie la acțiunea colagogă a produsului vegetal. În plus, grosheimina are capacitatea de a inhiba dezvoltarea celulelor HeLa *in vitro*, ca și multiplicarea limfocitelor numai în metafază (Bialecki M. și colab., 1973).

De asemenea conține, o enzimă — labenzina — care are proprietatea de a încheaga laptele, fiind denumită pentru aceasta, cheag vegetal (V. Cucu—1960).

Identificarea. Prin cromatografie pe hîrtie, sînt puse în evidență cinarina și ceilalți acizi polifenolcarboxilici, după revelarea cu clorură de aluminiu sau acid fosfomolibdenic.

Acțiune și întrebuințări. Posedă acțiune coleretică și întărește funcția antitoxică a ficatului.

Cinarina diminuează concentrația lipidelor totale și colesterolul seric în cazul unor intoxicații sau în hepatitele cronice (Samochowiec L. și colab., 1973; Wójcicki J., Woyke M., 1974), astăzi, substanța pură fiind folosită cu succes în tratamentul hiperlipidemiei (Farnsworth N. R., Cordell G. A., 1976).

Datorită flavonelor are acțiune diuretică, creșterea debitului urinar neafectînd compoziția chimică a urinei eliminate, atît în cloruri cît și în azot total și amoniac.

Favorizează sinteza antitoxică de uree și scade cantitatea de colesterol.

Este folosită ca tonic amar, în insuficiențe hepatice și renale în tratamentul bolilor alergice pe fond hepatic, în hipercolesterolemie și chiar dermatologie.

Se administrează sub formă de infuzie 5—10% și extract fluid.

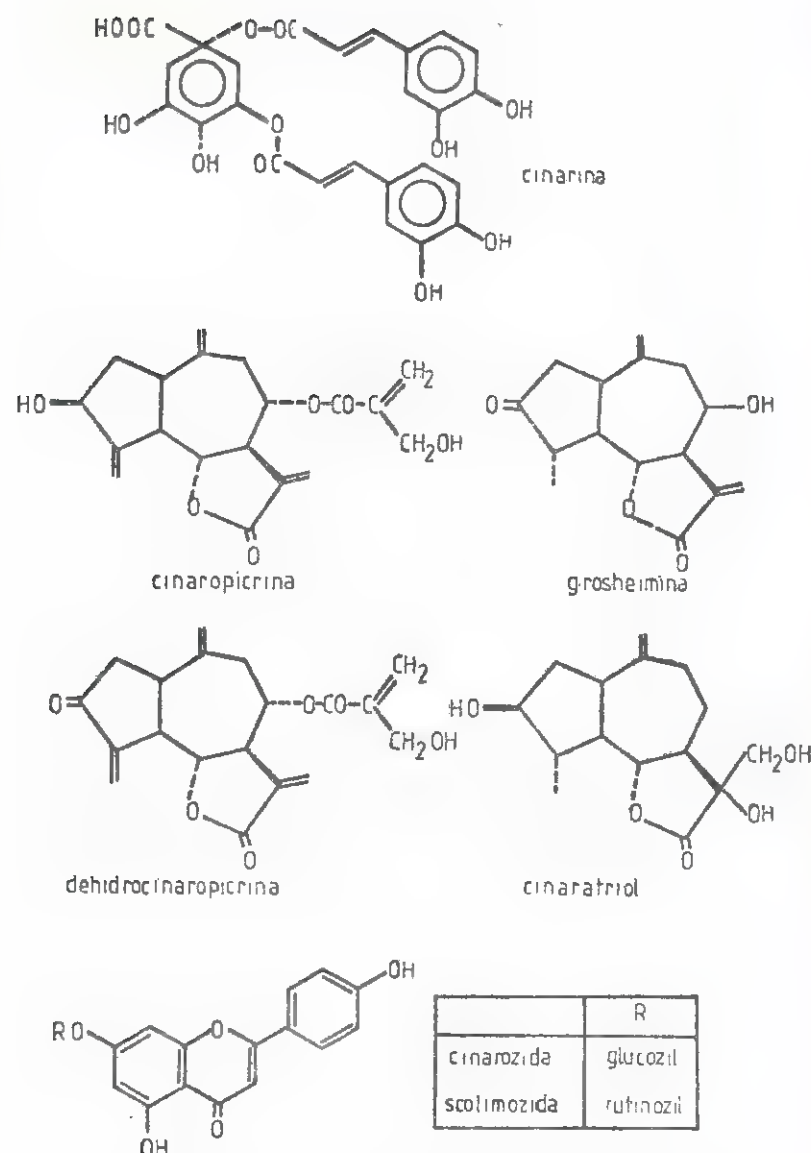


Fig. 239 — Structurile chimice ale compușilor din *Cynarae folium*

Anghiolul este un extract apos deproteinizat, preparat de Fabrica Biofarm cu acțiune hepatoprotectoare, aflat în farmacii sub formă de soluții și drajeuri.

De asemeni, se mai folosește pentru obținerea industrială a cheagului vegetal.

Cu studiul preparatelor din funze de anghinară s-au ocupat în țara noastră D. Gr. Constantinescu, G. Apreostesei, V. Cucu și colab.

Bibliografie

1. TILGNER H. — *Herba Polonica*, 1983, 29 (1), 5.
2. BERNHARD H. O., THIELE K., PRETSCH E. — *Helv. Chim. Acta*, 1979, 62, 1288.
3. CIULEI I., SOMMER I., ISTUDOR V. — *Pharmacognozie, I.M.F.* — București, vol. I., 1979.
4. TREASE G. E., EVANS W. C. — *Pharmacognosy*, Bailliere Tindall, London, ed. IX, 1978.
5. GRIGORESCU EM., STĂNESCU U. — *Pharmacognozie, I.M.F.* — Iași, vol. I, 1974

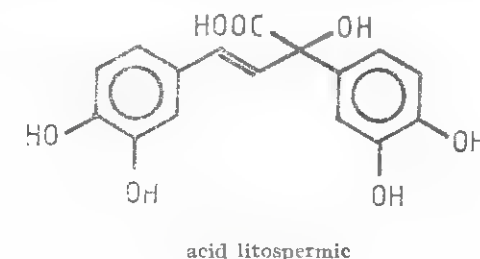
3.2. *Lithospermum* species

Sub această denumire generică se înțeleg patru specii aparținând genului *Lithospermum* (*Borraginaceae*) și anume *Lithospermum officinale* (meișor), *L. purpureo-coeruleum* (meișor albastru), *L. arvense* și *L. rudera-*

le, aceasta din urmă fiind de origine nord-americană. Speciile menționate sînt plante ierboase, ce nu depășesc un metru în înălțime. *L. officinale* se întâlnește mai ales în pădurile și pe versanții înșoriți din zona de deal, planta caracterizîndu-se prin florile mici, de culoare verzuie. *L. arvense* este o specie comună în apropierea și pe marginea culturilor, florile fiind albe, mici. Înainte vreme, din scoarța obținută prin decorticarea rădăcinilor se extrăgea un colorant roșu purpurii, denumit roșu de *Lithospermum* și care era utilizat de către femei, la țară, pentru prepararea de farduri.

În Europa, semințele de *L. officinale* se foloseau, sub denumirea de *Semen Lithospermi* sau *Semen Millii solis* drept contraceptiv. Cercetări efectuate în anii '79 de către Hörhammer L. și Wagner H. au demonstrat că extractele preparate din diferitele organe ale speciei determină blocarea hormonului gonadotrop hipofizar, frunzele avînd un efect de mai mare intensitate decît rădăcinile.

Aceiași autori au reușit să izoleze din materialul vegetal acidul litospermic, răspunzător de acțiunea descrisă. *Lithospermum rudera-*



De altfel, aceasta și explică de ce acțiunea contraceptivă nu apare la materialul vegetal proaspăt ci abia după uscare, crescând ca intensitate, pe măsură ce planta a fost stocată.

Cercetări efectuate cu extracte de *Lithospermum officinale* (rădăcini), *Lycopus europaeus* (frunze) și *Symphytum officinale* (rădăcini) au demonstrat că abia prin incubarea, timp de o oră a acestora cu preparate enzimice conținând polifenoloxidaze (realizate, la rîndul lor din frunze de *Lycopus* și *Lithospermum*, se formează compusul (sau compușii) bioactivi, cu acțiune antigonadotropă, antitireotropă și hipoglicemiantă (Wagner H., Hörhammer L., Frank U., 1970).

Se pare că asocierea de rutozidă și acid clorogenic la extractele de *Lithospermum ruderae* determină exaltarea acțiunii sterilizante.

Un studiu comparativ efectuat (în 1987 de Swiatek și colab.) asupra speciilor *Lithospermum arvense* și *Lycopus europaeus* stabilește componența în acizi polifenolcarboxilici, determinînd totodată, că partea aeriană este mai bogată în astfel e compuși, decît organele subterane. În ambele se găsesc: acid vanilic, siringic, p-cumaric, p-hidroxifenil-acetic și p-hidroxi-benzoic, acidul cafeic găsindu-se, în plus, în *Lithospermum arvense* în timp ce în *Lycopus europaeus* se găsesc acizii ferulic, izoferulic, sinapic și rozmarinic.

Pentru extractele de *Lithospermum ruderae* s-a dovedit, pe lîngă descreșterea activității gonadotrope a glandei pituitare și existența unui efect anovulator (Farnsworth N. R. și colab. 1975).

Indiencele Navajo, pentru a-și asigura sterilitatea, beau zilnic, timp de 6 luni, o infuzie de *Lithospermum*.

Astăzi se știe, că există numeroase plante ce conțin acid litospermic, printre acestea găsindu-se și unele plante medicinale: *Arctostaphylos uva-ursi*, *Symphytum officinale*, *Echium vulgare*, *Cnicus benedictus* sau *Rubus idaeus*.

Extractele de *Lithospermum europaeus* sînt folosite în medicina tradițională ca antidiuretice și antibronșitice.

Bibliografie

1. SWIATEK L., GRABIAS B., ROZGA M. — Herba Polonica, 1987, 33 (2), 84.

4. CUMARINE ȘI DERIVAȚI

Cumarinele sau α -benzo-pironele sînt derivați naturali ai benzopiranolului, heterociclu cu o funcție cetonică în poziția α , ceea ce le conferă structura lactonică a acizilor orto-hidroxicinamici. Ca urmare a acestei structuri caracteristice, se deosebesc între ele prin felul și numărul substituienților grefați pe nucleul de bază și care pot fi oxidrili, metoxili sau de altă natură.

α -Pirona, denumită și cumalină, a fost găsită în natură, e drept doar în cîteva cazuri, dar cele mai răspîndite sînt combinațiile benzo- α -pironei, ea însăși provenind din benzopiran sau croman.

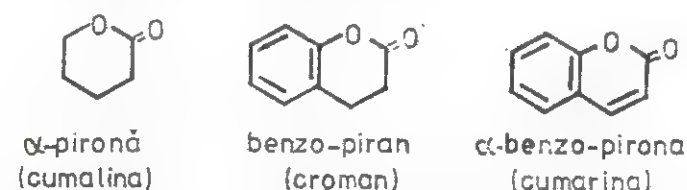


Fig. 240 — Derivați ai α -benzo-pironei

Cumarinele reprezintă o clasă de substanțe care, din punct de vedere terapeutic, au fost puse abia în ultimile decenii în valoare. Denumirea de cumarine provine de la cuvîntul „coumara”, care se dau, în insulele Caraibe, semințelor de Tonka, puternic aromate datorită conținutului bogat în cumarină.

Răspîndirea. Cercetările întreprinse în ultimii ani, au condus la identificarea și izolarea a unui număr tot mai mare de cumarine, din numeroase plante inferioare și superioare. Au fost găsite în alge, ciuperci licheni, iar dintre plantele superioare cele mai bogate s-au dovedit a fi familiile *Leguminosae*, *Umbelliferae*, *Rutaceae*, *Labiatae*, *Orchidaceae* etc. Se întîlnesc și în unele organisme animale.

În unele plante se pot acumula în cantități considerabile, cum ar fi dafnina care, în specia *Daphne odorata*, poate ajunge pînă la 20% din conținutul acesteia.

Nu au o preferință anumită pentru unele organe ale plantelor,

Biosinteza cumarinelor. În capitolul privind biosinteza principiilor active în plantele medicinale, au fost prezentate căile de biosinteză atît

a cumarinei, ca atare, cît și a celor substituie. De asemenea, un model de biosinteză a furano- și pirano-cumarinelor (S. A. Brown, 1964; T. O. Soine, 1964; D. J. Austin, M. B. Meyers, 1965; H. G. Floss, 1966; H. G. Floss, U. Mothes, 1966; K. G. Edwards, J. R. Stoker, 1967; J. Favre-Bonvin și col., 1968; K. C. Edwards, J. R. Stoker, 1968; E. Reinhard și col., 1971; S. C. Basa și col., 1970, 1977).

Față de cele cunoscute însă, Austin și Meyers (1965) au mai pus în evidență o modalitate de formare a cumarinelor 7-oxidizate, cînd acidul p-cumaric nu mai este un intermediar direct în închiderea nucleului cumarinic. Ca urmare a izomerizării catenei laterale, au loc o serie de oxidări, fie într-o dienonă intermediară, fie într-o spirolactonă, după care urmează configurarea structurii cumarinice, ca în schema alăturată. Un astfel de proces se petrece în frunzele de *Hydrangea* și *Lavandula*:

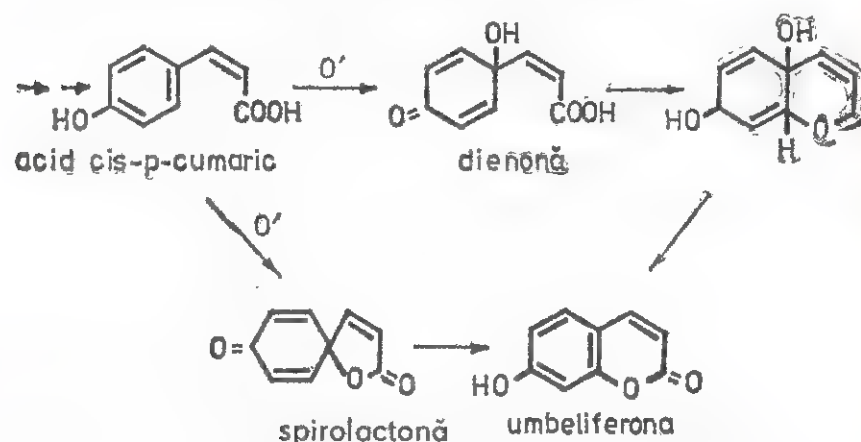


Fig. 241 — Modalitate de formare a cumarinelor 7-hidroxiolate

Pentru cumarine 7-metoxilate, la spirolactona formată are loc un transfer de grupare metil, prin intermediul adenozil-cisteinei (A. I. Scott și col., 1996), pentru formarea herniarinei: (Fig. 242):

Structura chimică și clasificarea. Cumarinele sînt derivații de condensare cu un nucleu benzenic, ai α -pironi sau cumalinei. Aceasta, ca atare sau substituită, a fost identificată în citeva plante, ca în cazurile de mai jos (fig. 243).

În marea majoritate a cazurilor însă, cumalina se întâlnește condensată cu ciclul benzenic, că în cumarina proporiu zisă sau derivații săi. Prin substituțiile și modificările structurale, apărute la nucleul de bază, pot lua naștere un număr mare de compuși care, după detaliile structurale, pot fi clasificați astfel:

a. Derivați de cumarină propriu-ziși

În această subgrupă pot fi incluși derivații cumarinei substituiți cu hidroxili liberi, metoxilați sau glicozidați. Cea mai mare parte a acestor derivați sînt hidroxilați în poziția 7, însoțită sau nu de alte substituții

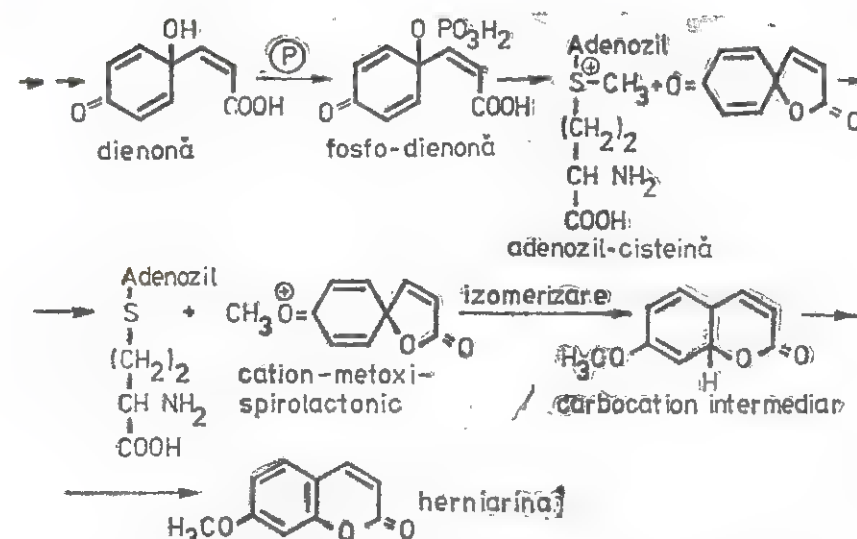


Fig. 242 — Modalitate de formare a cumarinelor 7-metoxilate

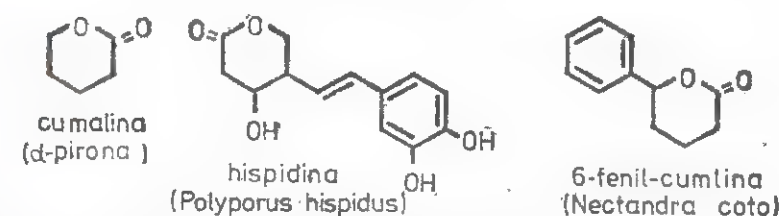


Fig. 243 — Cumalina și derivații

în 6 și 8. mai rar se întîlnesc derivați de oxidare în 4 și aproape deloc hidroxiderivați în 3 sau 5.

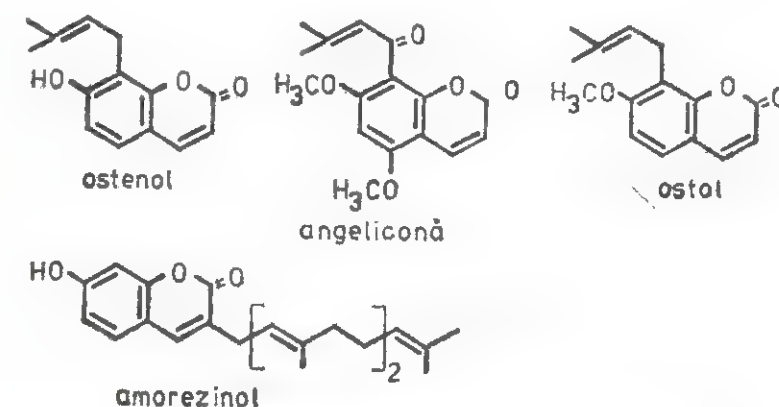
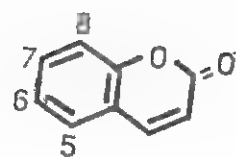


Fig. 244 — Structurile unor terpenicumarine



	5	6	7	8	alte poziții
Cumarina	H	H	H	H	ciclul piranic saturat OH/C ₄
Melilotina (dihidro-cumarina)	H	H	H	H	
4-Hidroxi-cumarina	H	H	H	H	
Umbeliferona	H	H	OH	H	
Esculetol	H	OH	OH	H	
Herniarina	H	H	OCH ₃	H	
Limetina	OCH ₃	H	OCH ₃	H	
Dimetoxi-esculetol	H	OCH ₃	OCH ₃	H	
Scopoletol	H	OCH ₃	OH	H	
Fraxetol	H	OCH ₃	OH	OH	
Izofraxidina	H	OCH ₃	OH	OCH ₃	
Skimina	H	H	O-C ₆ H ₁₁ O ₅	H	
Esculozida	H	O-C ₆ H ₁₁ O ₅	OH	H	
Fraxozida	H	OCH ₃	OH	O-C ₆ H ₁₁ O ₅	
Fraxidinozida	H	OCH ₃	O-C ₆ H ₁₁ O ₅	OCH ₃	

b. Terpenilcumarine

Putem grupa, sub această denumire, derivații cumarinei care conțin grefat pe nucleul cromanice un rest izoprenoidic, biogenetic adus prin intermediul izopentenil- sau dimetilalil-pirofosfatului. După lungimea catenei terpenoidice, substituite, putem distinge hemiterpenil-cumarine și sesquiterpenil-cumarine. Terpenilcumarinele, propriu-zise, au catena terpenoidică legată covalent de nucleul cumarinic, ca în exemplele de mai jos. (Fig. 244)

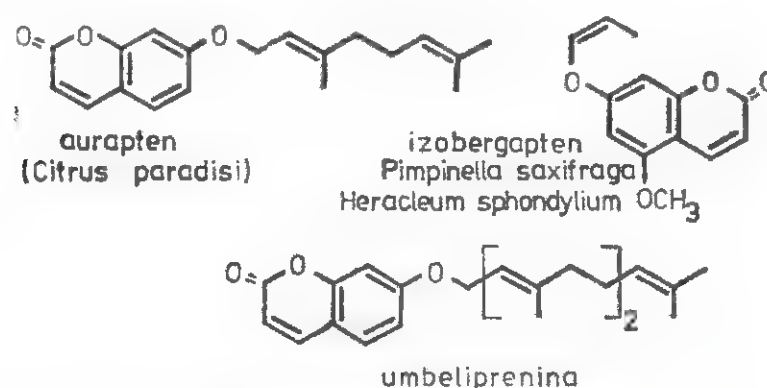
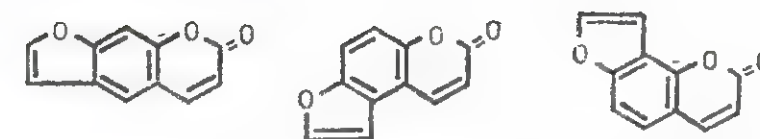


Fig. 245 — Structurile unor terpeniloxycumarine



psoralen (6,7-furanocumarina) allo-psoralen (5,6-furanocumarina) izopsoralen (7,8-furanocumarina)

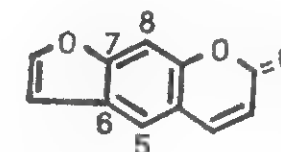
Fig. 246 — Tipuri de structuri furanocumarinice

Derivații terpenoidici ai cumarinelor se pot prezenta, însă, și sub formă de eteri, terpeniloxycumarine, ca în exemplele din fig. 245.

c. Furanocumarine

În această grupă sînt incluse acele combinații cumarinice care, cu ajutorul unei unități biogenetice C₂, mai închid un ciclu furanic sudat pe ciclul benzenic al cumarinei. După modul de închidere al ciclului furanic se cunosc trei tipuri de structuri furanocumarinice și anume, psoralenul, izopsoralenul sau angelicina și allopsoralenul (E. Späth, 1937). (Fig. 246)

Izo- și allo-psoralenii, ca atare, nu sînt cunoscuți în natură, fiind obținuți numai prin sinteză, dar se cunosc derivați ai lor. De acest tip sînt substanțele izolate din fructele speciilor de *Ammi*, din uleiul volatil al citricelor sau din alte specii de *Umbelliferae* și *Rutaceae* (L. Musayo, G. Rodighiero, 1971).



	ciclul furanic	5	8
Allo-psoralen	5,6	H	H
Psoralen	6,7	H	H
Izopsoralen (Angelicina)	7,8	H	H
Bergapten	6,7	OCH ₃	H
Izobergapten	7,8	OCH ₃	H
Xantotoxina	6,7	H	OCH ₃
Izopimpinellina	6,7	OCH ₃	OCH ₃
Xantotoxol	6,7	H	OH
Bergaptol	6,7	OH	H
Pimpinellina	7,8	(6-)OCH ₃	OCH ₃

Structuri mai complicate, prezintă compușii furanocumarinici din figura 247.

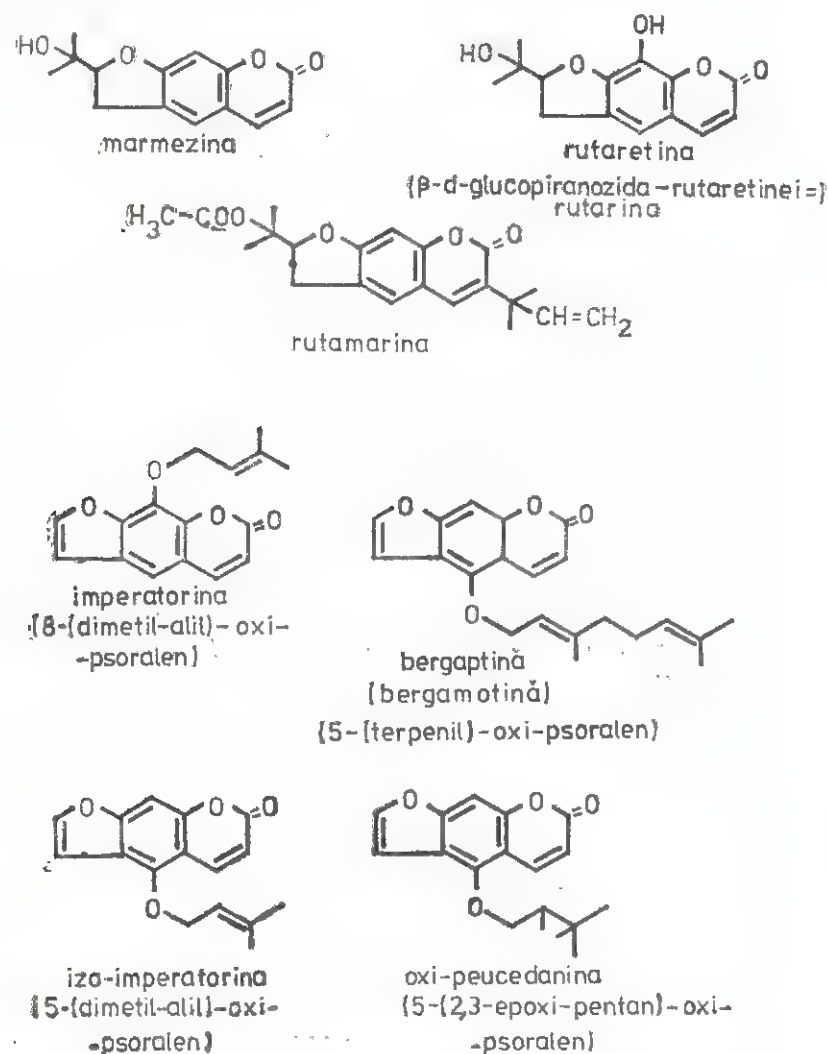


Fig. 247 — Furanocumarine cu structuri mai complicate

Ca și în cazul cumarinelor simple și de această dată putem aminti exemplul unor terpenil-derivați, după cum urmează: (Fig. 247)

d. Piranocumarine

În unele plante au fost identificate și piranocumarine dar, în orice caz, mai puține la număr decât furanocumarinele. Se cunosc, până în prezent, 6,7-piranocumarine, ca xantiletina, și 7,8 piranocumarine ca seselina, sau visnaganul.

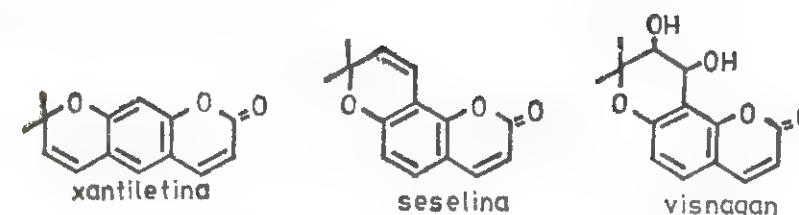


Fig. 248 — Tipuri de piranocumarine

e. Dicumarine

Combițiile de acest tip provin din legarea a două nuclee cumarinice prin, sau fără, intermediul unui radical metilenic, ca în exemplele alăturate: (Fig. 249).

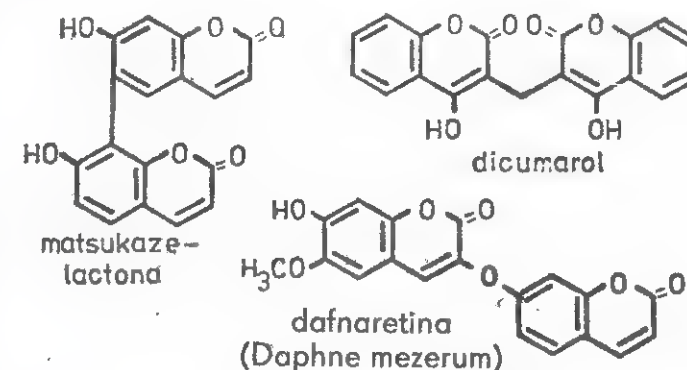


Fig. 249 — Structuri ale unor dicumarine

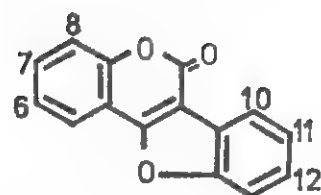
f. Cumestanii

Aceste substanțe sînt derivați cumarinici substituiți în poziția 3, cu un radical fenil (3-fenil-cumarină), dar care închid, prin intermediul unei legături 4,14-epoxi, un nou ciclu furanic. În natură, cumestenul, ca atare, nu a fost întilnit, în schimb se cunosc numeroși derivați de substituție pe nucleul de bază. (Tabelul 31)

g. 4-Fenilcumarine

În ultimii ani au fost întreprinse o serie de cercetări care au pus în evidență prezența în plante a unor substanțe care, din punct de vedere chimic, sînt derivați fenil-substituiți în 4 ai cumarinei (4-arilcumarine). Cu toate acestea, Seshadri le socotește ca „neoflavonoide” și le cataloghează, prin similitudine globală de structură, în grupa flavonoidelor.

Noi considerăm că denumirea de neoflavonoide nu este în măsură să le caracterizeze și le vom clasifica la cumarine. De altfel, și în lucrarea lui Mentzer și Fatianoff (1964) sînt considerate tot fenil-4-cumarine, în deosebi în urma izolării noilor compuși din speciile de *Mammea americana* L., de către Djerassi și col., (1961). J. L. Fourrey și col., (1970) le consi-



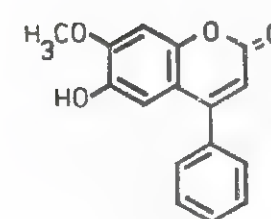
	6	7	8	10	11	12	Specia
Medicagol	H	OH	H	H	metilen dioxi	H	<i>Medicago sativa</i>
Metilcumestrol	H	OH	H	H	H	OCH ₃	<i>Medicago sativa</i>
7-Hidroxi-11,12-dimetoxi- cumestan	H	OH	H	H	OCH ₃	OCH ₃	<i>Medicago sativa</i>
Iacernol	OH	OH	H	H	H	OH	<i>Medicago sativa</i>
Sativol	H	OCH ₃	OH	H	H	OH	<i>Medicago sativa</i>
7,12-Dihidroxi-11-metoxi- cumestan	H	OH	H	H	OCH ₃	OH	<i>Medicago sativa</i>
7,11-Dimetoxi-12-hidroxi- cumestan	H	OCH ₃	H	H	OCH ₃	OH	<i>Medicago sativa</i>
7-Hidroxi-12-metoxicu- mestan	H	OH	H	H	H	OCH ₃	<i>Medicago sativa, Trifolium sp.</i>
Cumestrol	H	OH	H	H	H	OH	<i>Trifolium sp.</i>
Trifoliol	H	OH	H	OH	H	OCH ₃	<i>Trifolium sp.</i>
Repensol	H	OH	H	OH	H	OH	<i>Trifolium sp.</i>

deră derivați de dialcoil-2,2-cromen, iar Ollis și Sutherland (1961) consideră că biosinteza lor pornește de la un o-dimetilalilfenol sau o-poliizoprenil-fenol.

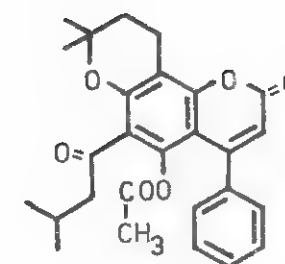
Ca exemplu tipic amintim dalbergina, extrasă din speciile de *Dalbergia*, și mameigina din *Mammea americana*.

h. Izocumarine

În această subgrupă sînt incluși cei mai noi compuși cumarinici, descoperiți în ultimele două decenii și în structura cărora heteroatomul nucleului piranic inversează poziția cu funcția carbonil, cu alte cuvinte sînt lactone ale acidului 2-etenolbenzoic.



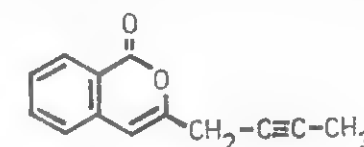
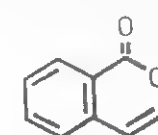
dalbergina
(4-fenil-6-hidroxi-7-metoxi-)
cumarina



mameigina

Fig. 250 — Tipuri de fenilcumarine și piranocumarine

Interesantă este structura capilarinei, care are formula 2,3-izocumarinei, izolată din *Artemisia dracunculus*.



izocumarina și capilarina

Prepararea cumarinelor. Combinațiile glicozidice ale cumarinelor se obțin prin extracție cu apă fierbinte, concentrare și evaporarea restului de soluție pînă la reziduu sec sau folosind acțiunea dizolvantă a alcoolului de diferite concentrații.

În cazul derivaților liposolubili, neglicozidați, se folosesc pentru extracție solvenți adecvați, nepolari.

Purificarea fracțiunilor extrase se realizează prin trecerea soluțiilor acestora prin coloane de rășini schimbătoare de ioni (anioniți) sau de silica-gel. Pentru cercetare se folosesc metodele cromatografice preparative pe hîrtie sau pe strat subțire.

Proprietăți fizico-chimice. Cumarinele sînt în general substanțe solide, cristalizate, cele mai multe avînd un miros caracteristic, aromat.

Privite în lumină ultraviolet filtrată, cel mai bine pe cromatograme, prezintă fluorescență albastră, verzuie sau violetă, de cele mai multe ori. Intensitatea și colorația fluorescenței se poate accentua, sau dimpotrivă, poate să dispară, după alcalinizare. Se pare că derivații cumarinici, ca atare, nu prezintă fluorescență și că aceasta, se datorește polifenolilor din seria cinamică, după desfacerea legăturii lactonice.

Cele glicozidate sînt solubile în apă și în solvenții organici polari (alcool, acetonă etc.), proporțional cu gradul de hidroxilare, pe cînd terpenilcumarinele și furanocumarinele sînt solubile în solvenți organici nepolari, datorită nucleului sau radicalului lipofil.

Toate cumarinele, propriu zise, prezintă spectre de absorbție în UV caracterizate printr-o largă bandă în zona lungimii de undă de 320 nm, pe când furano-cumarinele prezintă o deplasare a benzii caracteristice către 300–310 nm.

În IR, benzile de absorbție caracteristice sînt plasate la 1740 și 1620 cm^{-1} , care reprezintă vibrațiile de valență pentru carbonilul lactonic și dubla legătură din ciclul piranic. În plus, furano-cumarinele mai prezintă două benzi, de asemenea caracteristice, la 3130 și 3170 cm^{-1} .

Metode de identificare. Cel mai frecvent se utilizează, pentru identificarea cumarinelor, cromatografia pe hîrtie sau pe strat subțire. Se folosește, de obicei, proprietatea de a emite fluorescență, caracteristică, în lumină Wood, la 365 nm, în mediu neutru și alcalin. De asemenea, sînt utilizate colorațiile cu diverși reactivi diazotați, după deschiderea ciclului lactonic, în mediu alcalin.

Metode de dozare. Nu a fost elaborată încă o metodologie generală pentru determinarea cantitativă a cumarinelor. În funcție de scopul urmărit, de la caz la caz, s-au elaborat metode de dozare densitometrice, spectrofotometrice, spectrofluorometrice etc.

O metodă aplicabilă la cumarinele care au fost izolate dintr-un produs vegetal și aduse la un stadiu avansat de puritate, constă în măsurarea extincției compusului colorat, rezultat în urma cuplării hidroxiacizilor aromatici, proveniți din hidroliza lactonei, în mediu alcalin, cu p-nitro-anilina diazotată, sau acidul sulfanilic diazotat (Nikonov, 1965). Chambon și col. (1969) au pus la punct o metodă spectrofotometrică, în UV, pentru bergapten și citropten.

Rolul cumarinelor în organismul vegetal. S-a constatat că semințele de *Mellilotus* care germinează repede, conțin cantități mari ale β -glucozidelor acidului cumarinic. În schimb, cele ce conțin cantități mari de cumarină, nu sînt capabile să germineze.

Dacă substanțele cumarinice sînt localizate într-o plantă la nivelul rădăcinii, tuplinii, sau frunzelor, s-a constatat că pe măsură ce planta se pregătește să înflorească, acestea dispar. De asemenea, se pare că borul este indispensabil acumulării cumarinelor și că rănille, parazitările, sau substanțele toxice, favorizează biosinteza de cumarine.

Din cele expuse, rezultă rolul cumarinelor ca inhibitori ai germinăției sau ai creșterii plantelor. Mecanismul de acțiune se datorește blocării acidului adenosin-trifosforic și scăderii activității fosforilante a mitocondriilor. Cumarinele provoacă efecte mitoclastice, de tipul colchicinei (acțiune citogenetică), iar în cantități foarte mici pot chiar să stimuleze creșterea plantelor (efect auxinic).

Acțiune farmacodinamică. Cumarinele au marcat, prin proprietățile lor, apariția unei noi clase de medicamente. Aceasta a rezultat din cercetarea asiduă a unor observații izvorîte din practică și care, în urma fundamentării științifice, s-au reîntors, sub forma unor aplicații concrete, înapoi în practică.

Inițial, a fost o problemă destul de obscură și care se baza pe observațiile veterinarilor din Alberta și Dakota de Nord, despre „boala trifoiului

dulce”. În aceste regiuni de preerie ale Canadei și SUA, vitele mari care ingerau trifoi roșu, păstrat în condiții necorespunzătoare, prezentau după răniri sau intervenții chirurgicale, sîngerări exagerate, uneori mortale.

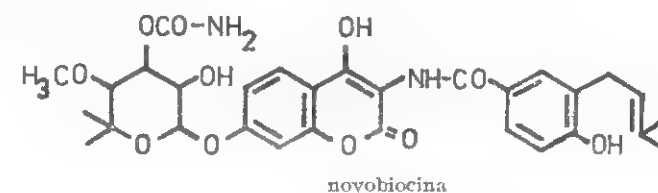
Roderik a demonstrat că sîngerarea se datora unui deficit de protrombină, datorită împiedecării formării, sau blocării, acesteia de către o substanță toxică, existentă în trifoiul roșu prost conservat. Mai tîrziu, s-a dovedit că această substanță toxică provenea din degradarea cumarinelor din trifoiul roșu.

După zece ani de cercetări, în 1941, Campbell și Link izolează un produs cristalizat, care poate să provoace sîngerarea și care s-a dovedit a fi 3,3'-metilen-bis-(4-hidroxi-cumarina). Această substanță, denumită și dicumarol, ia naștere sub acțiunea fermentativă a unor microorganisme ce se dezvoltă pe trifoiul roșu și prezintă o acțiune anticoagulantă, trombolitică. Așa s-a ajuns la clasa de medicamente anticoagulante, deosebit de prețioase în terapeutică actuală (medicamentul românesc TROMBO-STOP).

Utilizarea anticoagulantelor cumarinice nu este lipsită de inconveniente, îndeosebi la femeile gravide cu fibrilații auriculare, deoarece pot provoca complicații tromboembolice. În astfel de cazuri s-a constatat că anticoagulantele cumarinice trec prin placentă și în 20% din cazuri apar embriopatii, mai ales sub formă de malformații. Perioada cea mai critică, datorită unei sensibilități crescute, este între săptămîna a 6-a și a 9-a de graviditate. Se presupune drept cauză a malformațiilor, provocarea unei hemoragii, lipsa de vitamină K și un efect direct al acestor anticoagulante.

Din acest motiv, în primele trei luni de graviditate se renunță la anticoagulantele cumarinice care se înlocuiesc cu heparină ce nu trece bariera placentară.

Unii compuși naturali cu structură cumarinică prezintă o acțiune antimicrobiană, de tip antibiotic, așa cum este novobiocina, izolată din culturile de *Streptomyces niveus*.



Cumarinele izolate din lucernă și trifoi s-au dovedit, unele din ele, a avea o acțiune estrogenă, foarte interesantă, ca cea a cumestrolului.

Una din cele mai importante aplicații terapeutice a cumarinelor a pornit tot de la o observație întâmplătoare. Astfel, în 1916, chimistul german Freund, observase faptul că după utilizarea unei ape de colonie ce conținea *Oleum Bergamotae* (vezi Uleiuri volatile), persoanele care se expuneau acțiunii razelor solare sufereau, după o perioadă de latență de aproximativ 24 ore, o hiperpigmentare; acest fapt a fost denumit *Photo-dermatitis pigmentaria* Freund.

Deseori această fotodermită pigmentară se manifestă prin apariția unei formațiuni în formă de picătură sau chiar de ghirlandă, la nivelul feței, gâtului sau miinilor, din care cauză mai este denumită și „brelodermită”.

În prezent se știe că acest efect se datorește prezenței în uleiul de bergamot a unei cantități extrem de reduse de bergapten, care chiar în doze foarte reduse exercită o acțiune fotosensibilizatoare și chiar fototoxică. Bergaptenul, ce de altfel toate furano-cumarinele, se pare că acționează prin formarea unor combinații stabile cu resturile pirimidinice din structura ADN-ului, după iradiere cu raze UV.

Derivații furano-cumarinici de tip xantotoxină, au fost mult folosiți pentru acțiunea lor, în preparate cosmetice utilizate vara în scopul bronzării pielii. În realitate, ei nu apără pielea împotriva radiațiilor, ci stimulează formarea de pigmenți.

Substanța care conferă pielii protecția solară este melanina de culoare galben brună, până la brun negricioasă; aceasta este sintetizată în celule specializate denumite melanocite. Prin intermediul enzimei tirozinaza, se formează din tirozină, în urma unor reacții de oxidare, melanina.

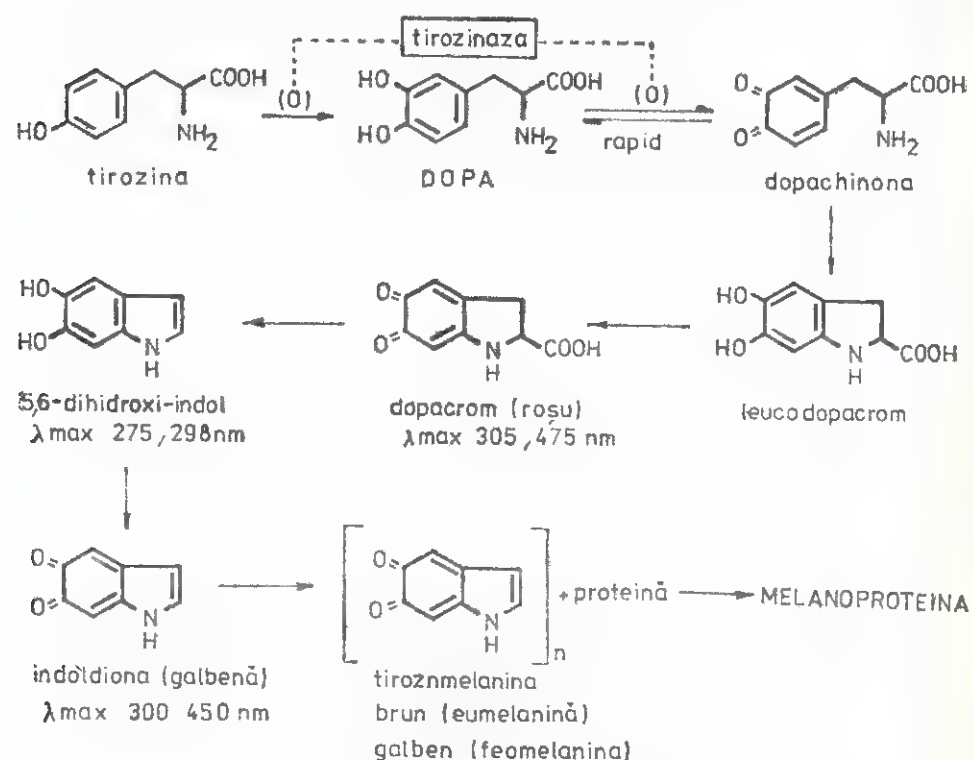


Fig. 251 — Formarea melaninelor în piele

Melanina, în forma sa finală, polimerizată, legată de molecule proteice, formează așa-numiți melanozomi care se prezintă sub forma unor granule mici, cu diametrul de 0,1–2 nm. Melancitele depozitează aceste granule de melanină, prin intermediul dendritelor lor, în celulele epidermice. Cu timpul, celulele epidermice externe mor, proces în urma căruia se formează cheratina. În stratul de cheratină se poate acumula astfel, cu timpul, o mare cantitate de melanină.

Atât la pielea foarte albă, cât și la pielea de culoare închisă, melanina joacă un rol important în protecția materialului genetic al celulelor, așezându-se ca un fel de mic clopot în jurul nucleului, pe care îl protejează de radiațiile UV.

Un al doilea mecanism de protecție al organismului față de radiațiile solare îl reprezintă formarea acidului urocainic, care reprezintă un filtru propriu organismului și care se formează în epidermă din histidină.

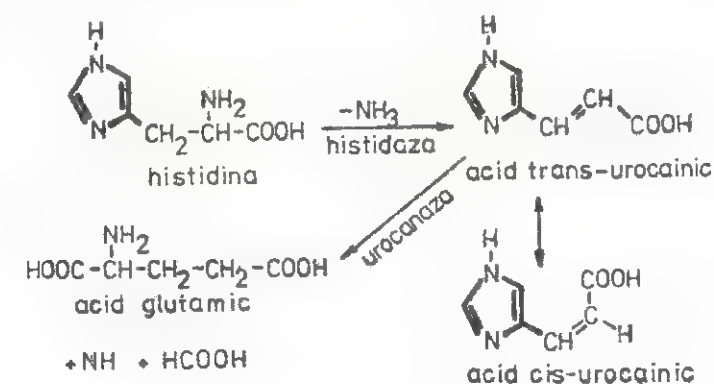


Fig. 252 — Formarea acidului urocainic

Acest acid urocainic a fost identificat, pentru prima oară, în transpirația umană și se formează prin dezaminarea histidinei, una dintre componentele cheratinei. Acidul urocainic nu apare sub formă liberă decât în transpirație, în timp ce acidul format în ficat este imediat descompus de enzima urocanaza, până la acid glutamic, ceea ce la nivelul epidermei nu are loc. Maximum de absorbție al acidului urocainic se află la 265 nm.

În mod normal, concentrația în acid urocainic este de 10 mg% în transpirația umană, în timp ce sub influența radiațiilor solare, concentrația sa la nivelul epidermei ajunge până la valori de 0,5–1 g%, prin activarea histidazei. Este vorba, deci, de un mecanism de protecție solară, prin adaptare.

Pentru cei ce se expun unor radiații solare sau ultra violete intense, este important de știut că prin spălare, acest ecran natural, acidul urocainic, este îndepărtat, astfel încât posibilitatea formării de eriteme este mărită. Datorită îmbătrânirii și apoi morții celulelor stratului extern al epidermei, denumit și *stratum corneum*, epiderma este obligată să posede un țesut propriu, de regenerare, care se numește *stratum germinativum*.

sau *stratum basale*. Prin mitoză, în acest strat bazal iau naștere celule noi, care vor lua locul celulelor cheratinizate, care sînt eliminate la nivelul pielii sub forma unor solzișori fini.

Viteza de diviziune în acest strat bazal este reglată printr-un întreg proces metabolic, în cadrul căruia celulelor bazale, capabile de diviziune, le sînt furnizați inhibitori mitotici specifici. În acest mod, mecanismul de diviziune celulară este reglat și nu se limitează decît la stratul bazal. Insolția afectează epiderma într-o atare măsură, încît mecanismul de reglare descris va fi, pentru scurt timp stopat, astfel încît mitoză decurge în mod necontrolat. În acest fel se explică înroșirea epidermei și apariția flictenelor.

Trecerea de la o diviziune celulară reglată, la una necontrolată, sub acțiunea unei iradiere intense, se aseamănă în mare măsură unor mitoze anarhice, provocate de carcinogene de natură chimică. Se știe azi că, prin iradiere intensă și prelungită cu radiații ultra violete, apare cancerul dermic. La o expunere îndelungată la radiații solare sau UV apare, în primul rînd, eritemul pielii, datorat dilatării venulelor subepidermice. Dacă iradierea continuă, aceasta determină și dilatarea arteriolelor, urmarea fiind o circulație sanguină intensă la nivelul pielii cu creșterea temperaturii sale și o înroșire pronunțată. Doze ridicate de iradiere cu radiații UV, duc la scindarea moleculelor proteice și degradarea țesutului. În mod deosebit este afectat fondul enzimatic.

După concepția actuală, efectele de fotosensibilizare cu dermatozele provocate, se subîmpart în dermatoze fototraumatice și, respectiv, dermatoze fotodinamice. Termenul de dermatită fototraumatică se atribuie fenomenelor de insolție, datorate unor iradiere de prea mare intensitate, dar evitabile. Dermatozele fotodermice reprezintă atît reacții fototoxice cît și fotoalergice, ale pielii. Ambele cazuri presupun prezența unor substanțe sensibilizante care, împreună cu radiația, vor declanșa reacția sensibilizantă. În ultimul caz, manifestările sînt diferite. În cazul reacției fototoxice, răspunsul organismului se limitează la zona de piele expusă radiației, în timp ce în cazul reacției fotoalergice sînt afectate și alte zone corporale, neiradiate.

Bergaptenul și furanocumarinele fac parte din clasa substanțelor cu acțiune fototoxice.

Cumarinele propriu-zise și mai ales derivații lor metoxilați, prin proprietatea ce o au de a absorbi masiv radiații UV, de o anumită lungime de undă, constituie un mijloc de ecranare al radiațiilor. Dependent de starea atmosferică, pe pămînt ajung în special radiațiile cu lungime de undă începînd de la 290 nm. Radiațiile UV din regiunea 290—320 nm pot provoca eriteme grave, care apar și la iradierea pielii cu radiații UV cu $\lambda = 225-320$ nm. Dintre radiațiile solare ce ajung pe pămînt, radiațiile UV cuprinse între 320—400 nm, precum și cele din spectrul vizibil, provoacă doar pigmentarea pielii, fără a produce însă eriteme (figura 253).

Cumarinele propriu-zise, și îndeosebi derivații lor polihidroxiilați și metoxilați, prin proprietatea ce o au de a absorbi masiv radiațiile UV, de o anumită lungime de undă, constituie un mijloc de ecranare a radiațiilor. Cumarinele ecranante absorb cea mai mare parte a radiațiilor nocive.

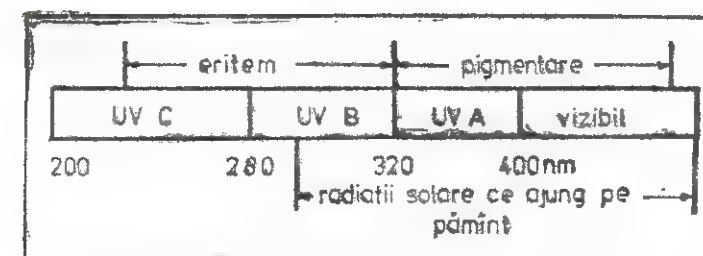


Fig. 253 — Spectrul UV al luminii solare și zonele active (după Steinegger și Hänsel, 1972)

Față de cele descrise mai sus, rezultă că există o corelație evidentă între structura cumarinelor și activitatea lor biologică (SAR = structure activity relationship). În cercetări mai recente, s-a căutat să se găsească reflectarea, îndeosebi a efectelor toxice, ale cumarinelor, în structura lor chimică. Kaidbey și Kligman au arătat că 6-metil-cumarina posedă proprietăți alergene, fiind un sensibilizator al pielii omului, dacă este expusă razelor solare.

Efectuînd un număr mare de cercetări și folosind un test original de „fotomaximizare umană”, școala dr. Kaidbey a stabilit valorile relației SAR, pentru un număr de cumarine naturale și de sinteză, prin aplicarea radiației UV-A, după cum este redat în tabelul 32.

TABELUL 32

Substanța	Activitatea	Substanța	Activitatea
Cumarina	sensibilizantă efect fotoalergic negativ Efect fotoiritant negativ	7-Etoxi-4-metil-cumarina	1/25 sensibilizantă 13/25 fotoalergenă Efect fotoiritant negativ
6 Metilcumarina	Nesensibilizantă 17/18 reacții fotoalergice sau fotosensibilizante Efect fotoiritant negativ	8-Terțbutil-4,6-dimetil-cumarina	1/25 Sensibilizantă 7/25 fotoalergenă Efect fotoiritant negativ
7-Metilcumarina	Nesensibilizantă 6/25 fotoalergenă Efect fotoiritant negativ	3,4-Dihidrocumarina	25/25 sensibilizantă
7-Metoxicumarina	2/17 sensibilizantă 11/25 fotoalergenă 8/10 fotoiritantă	Hexahidro-cumarina	12/30 Sensibilizantă Efect fotoalergen negativ Efect fotoiritant negativ
		Octahidro-cumarina	0/27 sensibilizantă Efect fotoalergen negativ Efect fotoiritant negativ

Proprietatea de absorbție a radiațiilor UV, de către cumarine, fac ca acestea să fie mult folosite pentru confecționarea unor ecrane anti UV, în tehnică, optică etc. și, în acest sens, cel mai utilizat este esculetolul.

Domeniul său de absorbție este pînă la 370 nm, deci și o mare parte din radiațiile de pigmentare, ceea ce face ca acțiunea sa de protecție să nu fie totuși completă.

Deoarece multe preparate cosmetice sînt în legătură cu acțiunea razelor solare asupra pielii umane, acestea se împart în :

- substanțe antisolare (fotoprotectoare)
- substanțe bronzante (pigmentogene)
- substanțe pseudo-bronzante

Toate aceste substanțe sînt, de regulă, înglobate într-o masă grasă care, ea însăși, poate să fie ecranantă, după cum se poate constata din cele de mai jos :

- uleiul de susan filtrează 39% din radiațiile UV
- uleiul de bumbac filtrează 26% din radiațiile UV
- uleiul de arahide filtrează 24% din radiațiile UV
- uleiul de măsline filtrează 23% din radiațiile UV
- uleiul de cocos filtrează 23% din radiațiile UV

Mult mai importantă este însă acțiunea fotosensibilizantă asupra pielii a furano-cumarinelor. Cercetări care au avut drept scop determinarea timpului minim de iradiere, pentru apariția eritemului, au folosit atît pielea umană cît și pielea de cobai (L. Musayo, G. Rodighiero, G. Caporale, 1954; L. Musayo, G. Rodighiero, 1962; G. Caporale, L. Musayo, G. Rodighiero, F. Baccichetti, 1967). Au folosit cîte 5 mg substanță activă cm², la iradiere cu o lampă Philips HPW 125 (365 nm), plasată la 15 cm distanță de piele.

Rezultatele obținute sînt redate în tabelul 33.

TABELUL 33

Furanocumarina	Timp minim de iradiere (minute)	Activitate relativă (psoralen = 100)
Psoralen	6	100
4-Metil-psoralen	10	60
Xantotoxină	16	37,5
4-Metil-xantotoxină	20	30
Bergapten	22	27,5
4-Metil-bergapten	40	15
Angelicină	50	12
Allo-bergapten	50	12
4-Metil-allo-bergapten	50	12
Izo-bergapten	60	10
4-Metil-angelicină	60	10

Ținînd seama de corelația existentă între structura chimică și activitatea fotosensibilizatoare, aceasta poate fi rezumată astfel (M. A. Pathak și colab., 1960, 1967) :

1. Activitatea fotosensibilizantă este strict legată de structura furano-cumarinică. Derivații hidrogenați ai psoralenului, cumarinele sau derivații benzo-furanici, sînt inactivi ;

2. Furano-cumarinele așezate linear (tip psoralen) sînt mai active decît cele așezate angular (tip izopsoralen sau allo-psoralen) ; experimental psoralenul și bergaptenul sînt mult mai activi decît angelicina, izo-bergaptenul și allo-bergaptenul ;

3. Introducerea grupelor metil în pozițiile 5 și 8 intensifică acțiunea pe cînd în poziția 3 o fac să descrească considerabil ;

4. Substituția grupelor OH în structura psoralenului conduc la scăderea activității (xantotoxol, bergaptol) ; dacă grupările OH sînt metoxilate, aceasta face ca activitatea să fie parțial restabilită (xantotoxina, bergapten) ; alungirea catenei alchil face să scadă gradat activitatea, pînă la zero ;

5. Introducerea unor funcții nitro-, amino-, acetil-amino, anulează activitatea compușilor respectivi.

În ce privește mecanismul acțiunii de fotosensibilizare al furano-cumarinelor el este diferit de al altor substanțe fotodinamice ca hematoportofirina, clorofila, albastrul de metilen, fluoresceina sau derivații de acridină. Aceștia acționează prin proprietățile lor fotooxidative, pe cînd furano-cumarinele își exercită activitatea prin fotoreacția cu ADN. Se consideră, în prezent, că procesul, foarte complex, de altfel, de fotosensibilizare se datorează fotoreacției dintre furano-cumarine și acizii dezoxiribonucleici. Pentru demonstrarea acestei reacții s-au folosit furano-cumarine marcate cu ¹⁴C și au fost supuse iradierii cu UV-365 nm, în prezență de ARN și separat, componentele acestora. S-a constatat astfel că furano-cumarinele (în experiențele întreprinse 5-metoxi-(—O¹⁴CH₃)—psoralen) se combină numai cu bazele pirimidinice, din compoziția ARN, nu și cu bazele purinice.

Pentru determinarea structurii fotoaducților formați, s-a utilizat reacția dintre ³H-psoralen și 2-¹⁴C-timină, constatîndu-se două posibilități de reacție după poziția atomilor de hidrogen și gruparea metil a timinei (complexii I și II). Pe de altă parte, fiecare din acești doi complexi se pot găsi în două forme izomere, după poziția atomilor de hidrogen și a radicalului metil, cum s-a menționat deja, față de planul ciclobutanului format (complexii III și IV) (fig. 254).

Complexii I și III care implică, în formarea lor, dubla legătură din 4' și 5' sînt dotați cu o fluorescență violet strălucitoare, pe cînd complexii II și IV, care modifică dubla legătură din 3, 4, deci însăși nucleul cumarinic, nu mai sînt fluorescenți.

Pornind de la aceste reacții s-a stabilit că furano-cumarinele stabilesc o cicloadiție la C₄ a bazelor pirimidinice din ARN, ca urmare a fotoreacției sub acțiunea razelor UV. S-au izolat astfel de complexi cu ARN, atît fluorescenți cît și nefluorescenți, conform celor stabilite numai cu bazele izolate.

Inițial, constatările că furano-cumarinele au proprietatea de a sensibiliza pielea umană, în sensul stimulării biosintezei de melanine, au dat mari speranțe producătorilor de articole cosmetice pentru plajă. Au fost folosite și se mai folosesc încă preparate pentru bronzat, conținînd extracte din plante în al căror fitocomplex este conținut psoralenul, cum ar fi : speciile de *Citrus*, *Dictamnus albus*, *Ruta graveolens*, *Anthriscus silvestris* (asmațui), *Apium graveolens*, *Pastinaca sativa*, *Foeniculum vulgare*, *Dau-*

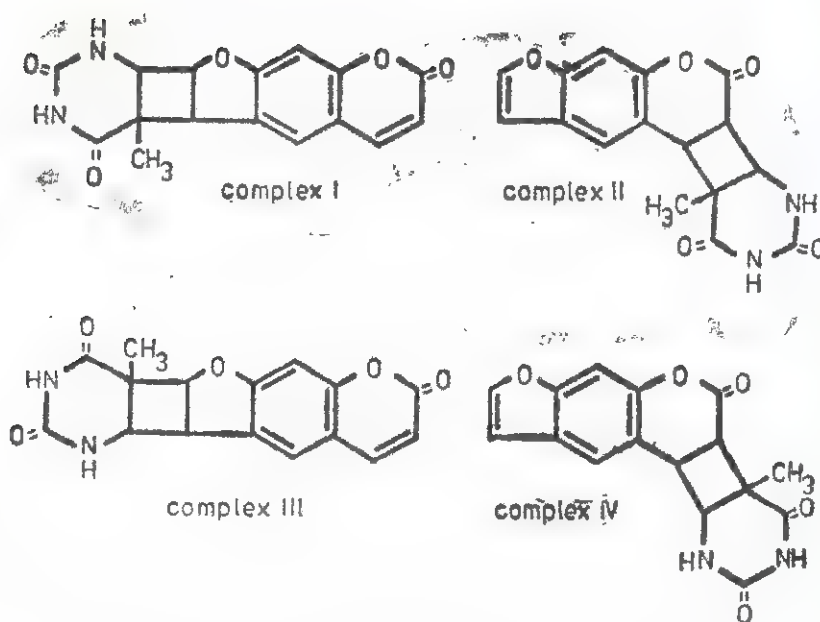


Fig. 254 — Complecșii I, II și izomerii lor, complecșii III, IV

cus carota, Angelica archangelica, Ficus carica, Heracleum sphondylium, Achillea millefolium, Brassica sp. Agrimonia eupatoria, Chenopodium sp., Hypericum perforatum.

În prezent, în cele mai multe țări, furano-cumarinele naturale sau sintetice sînt interzise, prin lege, în scopuri cosmetice.

Cumarina propriu-zisă este mult folosită ca aromatizant deși, de cînd a fost descoperită acțiunea sa hepatotoxică, utilizarea sa în industria alimentară a fost interzisă (spre exemplu folosirea plantei *Asperula odorata*, vinarița, în scopul obținerii unor vinuri aromate). Cu toate acestea rămîne unul din principalii aromatizanți ai tutunurilor fine. În timp ce cumarina mai posedă și o acțiune de sedare a sistemului nervos central, ostolul (7-metoxi-ostenol), este un excitant central.

Esculetolul normalizează permeabilitatea capilarelor sanguine împiedicînd transvazarea elementelor figurate ale sîngelui, la nivelul acestora (vezi capitolul flavonoide), iar fraxozida este un diuretic puternic și favorizează eliminarea acidului uric.

Proprietățile de fluidifiant a secreției biliare, pe care le posedă planta *Artemisia abrotanum*, se datoresc izofraxidinozidei, scopoletolului și umbeliferonei, pe cînd la *Hieracium pilosella*, umbeliferona determină acțiune antibruclotică.

Cumarinele mai prezintă acțiune analgetică, hipo- sau hipercolesterolemiantă, spasmolitică sau antihelmintică.

În doze mari, provoacă fenomene sau accidente toxice, caracterizate prin greață, vărsături și diaree. În doze mult depășite se ajunge pînă la hemoragii și sîngerări ale mucoaselor, pielei și organelor interne.

Bibliografie

1. RUNGE M. — Dtsch. Med. Wschr., 109, 1984, 959.
2. OPDYKE D. L. — Dragoco Report, 28 (3), 1981, 71.
3. ROVESTI P. — Riv. Ital. EPPOS, 62 (2), 1980, 79.
4. GATTI G. L., SALVATORE G. — Riv. Ital. EPPOS, 61 (1), 1979, 20.
5. BRUHM W. — Dragoco Report, 25 (4), 1978, 83.
6. GRIGORESCU RM., STĂNESCU U. — Farmacognozie, vol. I, Edit. IMF Iași, 1974.
7. STEINEGGER B., HÄNSEL R. — Lehrbuch der Pharmakognosie, Springer Vlg., Berlin—Heidelberg—New York, 1972.

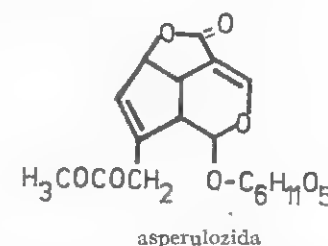
4.1. Asperulae herba

Produsul este format din partea aeriană a speciei *Asperula odorata* L., din familia *Rubiaceae*, popular denumit vinarița. Este răspîndită prin toată Europa, întinzîndu-și arealul pînă în Orientul Apropiat și nordul Africii.

Se prezintă ca o plantă nu mai înaltă de 30 cm, cu tulpina cvadrangulară și cu cîte două frunze opuse de formă ovală lanceolată, acuminate, aspre la pipăit și însoțite de alte 4—6 piese, de aceeași formă și dimensiune, care provine din transformarea stipelelor, ceea ce, în final, dă aspectul unor frunze verticilate, alcătuite din 6—8 foliole.

Florile organizate în corimbi terminali, au culoare albă și sînt de tipul 4. Fructele sînt mici și globuloase, sînt acoperite de mici asperități care fac să se prindă ușor de vestminte.

Compoziție chimică. Conține glicozide ale unor cumarine oxidrate, dar și cumarină ca atare. Mai conține furano-cumarine, precum și o glicozidă iridoidă, denumită asperulozida. Conține, de asemenea, monotropitozidă iar în rădăcină, ca și alte rubiacee, conține cantități reduse de antrachinone (M. I. Borisov și col., 1976).



Acțiune și întrebuințări. În trecut planta a fost mult utilizată ca sedativ și antispastic, sub formă de infuzie 5%, în special la copii și bătrîni. Se consideră că derivații cumarinici îi imprimă proprietăți antispastice, fapt pentru care mai este folosită în tratamentul insomniilor și al tulburărilor de digestie.

Odată cu intensificarea cercetărilor în domeniul cumarinelor, ca urmare a descoperirii lor în tot mai multe plante, s-a stabilit și efectul lor hepatotoxic și chiar cancerigen. Aceste efecte au fost stabilite în urma testărilor pe animale de laborator. Ca atare, s-a interzis, folosirea cumarinelor ca aromatizante, în scopuri alimentare, și printre altele folosirea

vinariței pentru aromatizarea vinului. Totuși, efectul unei singure substanțe așa cum este cumarina, experimentată în stare pură, nu poate fi comparat cu efectele unui fitocomplex ca cel existent în frunzele și florile de *Asperula*, unde se creează o serie de sinergisme și antagonisme între diferitele componente. Dozele uzuale în care se utilizează produsul vegetal sînt, în plus, neînsemnate în comparație cu cele la care s-a pus în evidență acțiunea hepatotoxică și cancerigenă, pentru substanța pură. S-a demonstrat, de altfel, prin experimentări farmacodinamice, că dozele uzuale nu provoacă modificări vizibile la animalele de experiență.

Există preparate industriale în care extractul de *Asperula*, asociat cu extractul de *Ruta graveolens* este utilizat pentru tratamentul varicelor și tromboflebitelor.

Bibliografie

1. GRIGORESCU EM., CIULEI I., STĂNESCU U., Index Fitoterapeutic, Edit. Medicală, București, 1986.
2. CORRIGAN D., TIMONEY R. P., DONNELLY D. M. X., Phytochemistry, 17, 1978, 1131.

4.2. Fraxini folium

Sînt frunzele recoltate de la specia *Fraxinus excelsior* L., arbore din familia *Oleaceae*, cu denumirea populară de frasin. Existent în toată Europa, parte din Asia Occidentală și America de Nord, la noi în țară crește spontan.

Putînd să atingă înălțimi destul de mari, are o coroană formată din frunze imparipenat compuse, flori de culoare brun roșietică și fructe aplatizate, samare cu o aripă membranoasă, ceea ce face ca la desprindere să se învîrtească prin aer, fiind transportate de vînt.

Caractere macroscopice. Se folosesc, de fapt, foliolele, sub denumirea de *Fraxini folium*, și nu frunzele întregi. Fiecare foliolă are o formă oval-alungită sau lanceolată, acuminată, dințată pe margini, dar numai în porțiunea superioară, cam trei sferturi din întreaga margine. Baza poate să fie ușor asimetrică. Cele două fețe ale foliolei sînt glabre, din care cauză pe fața inferioară se poate observa anastomoza nervurilor secundare, către margini.

Culoarea foliolelor este verde închis, gustul amar și astringent, iar mirosul lipsește.

Compoziția chimică. În frunzele de frasin a fost identificată fraxozida și agliconul său fraxetolul, flavonozide, printre care rutozida, taninuri în cantitate suficient de mare, acizi organici. Au mai fost puse în evidență 1-3% manitol, 1% acid ursolic, 2,3-dimetilbenzochinonă, inozitol, dextroză, acizi malic și α -amino-adipic, ulei volatil, gume.

Acțiune și întrebuințări. În medicina populară produsul este utilizat pentru acțiunea sa diuretică, diaforetică, laxativă, analgezică, dar este mai ales folosit, ca și în multe preparate farmaceutice, pentru proprietățile

sale antireumatismale. Se consideră că acestea din urmă s-ar datora acțiunii sale diuretice, laxative și amare, dar și proprietăților ușor antiinflamatoare date de cumarine, la care se adaugă acțiunea antalgică. Totodată, se crede că potențează acțiunea altor remedii antireumatice, fiind apreciat ca un bun medicament antiartritic și antalgic.

Se mai folosește în tratamentul gutei și intră în compoziția a numeroase formule de ceaiuri, CEAI ANTIREUMATIC, PULBERE LAXATIV PURGATIVĂ, elaborate de Trustul PLAFAR.

Într-un studiu comparativ al mai multor specii de frasin (*Fraxinus excelsior* L., *F. americana* L., *F. angustifolia* (Vahl.) Fuk., *F. ornus* L., *F. pallisae* Wilm., *F. pensilvanica* Marsh.), s-au determinat deosebiri histologice între tulpinile, frunzele și semințele diferitelor specii, ca și deosebiri între compozițiile chimice ale fructelor.

În fructele de *F. excelsior* au fost identificate gliceride ale acizilor grași superiori, acizi triterpenici pentaciclici și steroli, flavonoli și flavonozide, taninuri catehice, alcaloizi.

Bibliografie

1. RUGINĂ R., GRIGORESCU EM., STĂNESCU U. — Analele Științifice ale Universității „Al. I. Cuza”, Iași, 32, 1986, 14.
2. HÄNSEL R., HAAS H. — Therapie mit Phytopharmakia, Springer Verlag, Berlin, 1983.
3. CIULEI I., SOMMER L., ISTUDOR V. — Farmacognozie, Edit. IMF—București, vol. I, 1979.

4.3. Melliloti herba

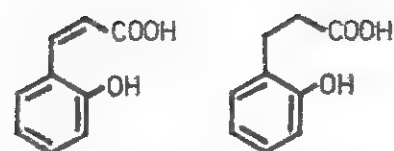
Este produsul constituit din somitățile florale ale plantei *Mellilotus officinalis* L., din familia *Leguminosae*, denumită popular sulfină, sulcină sau molotru. Se prezintă ca o plantă erbacee, bianuală, originară din toate zonele temperate ale Asiei și Europei. Atinge înălțimi pînă la 1 m și prezintă tulpini ramificate la partea superioară.

Obținerea produsului. Recoltarea are loc în perioada înfloririi, dar înainte de apariția primelor frunze. Se taie somitățile florale și se usucă în straturi subțiri, pe cale naturală sau artificială, la temperaturi ce nu trebuie să treacă de 35°C.

Caractere macroscopice. Produsul este format numai din părțile superioare ale tulpinilor, mai puțin ramificate, prevăzute cu frunze alterne, trifoliolate, avînd foliolele dințate pe margini. Florile, dispuse în raceme axilare, sînt de culoare galbenă și alcătuite pe tipul papilionaceelor (C. Toma, A. Buzuca, 1974). Nu trebuie să conțină fructe, care sînt păstăi obovate, ușor comprimate.

Gustul este sărat amărui, iar mirosul plăcut, aromat, caracteristic, a fin cosit, sau mai puternic, a cumarină.

Compoziția chimică. Conține acid cumaric și acid O-hidro-cumaric sau melilotic.



acid cumarinic, acid melilotic

Acești acizi se află în plantă mai ales sub formă glicozidată, îndeosebi în planta proaspătă, din care cauză aceasta nu prezintă miros. Prin hidroliză sînt puși în libertate acizii liberi care, datorită oxidrilului din poziția orto se lactonizează ușor conducînd, concomitent la lactonele (cumarinele) respective și care se găsesc, în produsul vegetal, în proporție de aproximativ 1%.

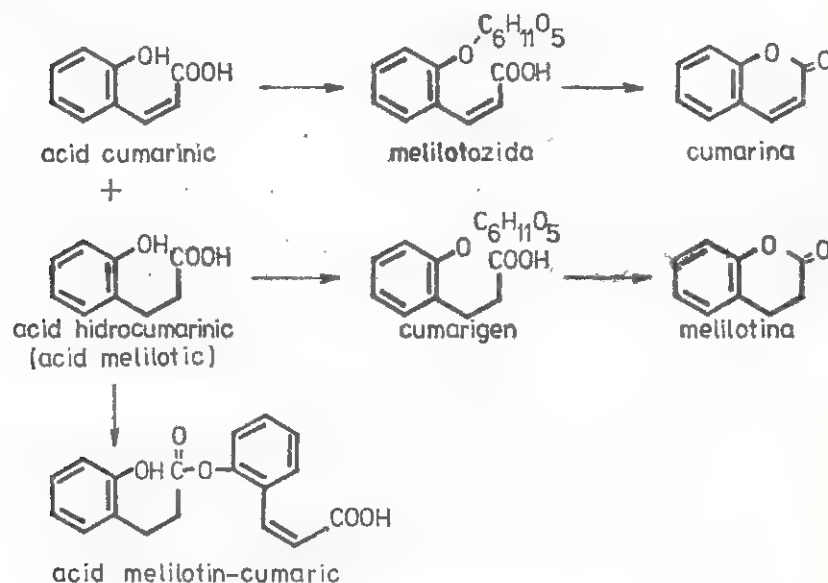


Fig. 255 — Formarea componentelor cumarinici în sulfina

Studiindu-se sistemul enzimatic și componentele existente în speciile de *M. alba* Des., sulfina albă care o însoțește adesea pe cea oficială, s-a demonstrat că acidul melilotic se formează prin intermediul cumarinei, sub acțiunea unei gene care reglează lactonizarea acidului cis-O-cumaric (O. C. Huisman, T. Kosuge, 1970). (Fig. 256).

Acțiune și întrebuințări. Se folosește ca emolient, în afecțiuni ale stomacului, iar în medicina populară, ca remediu pentru tratarea icterului, ca diuretic și antispastic.

Datorită cumarinei se utilizează ca aromatizant (în vederea creșterii cantității de cumarină, planta se supune, după recoltare, unui proces de fermentare pentru a se accelera hidroliza glicozidelor acizilor cumarici). Intră în compoziția unui CEAI AROMATIZANT, pentru băi.

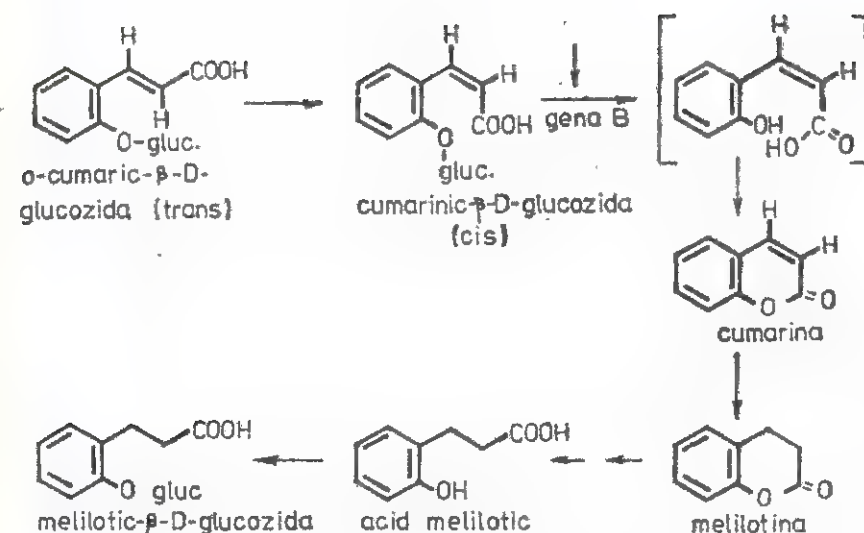


Fig. 256 — Formarea acidului melilotic

Mai intră în compoziția unor preparate destinate tulburărilor de natură venoasă (K. Shimamoto, S. Takaori, 1965), regularizează funcția limfatică (H. Mislin, 1971) și posedă o acțiune anticoagulantă, ceea ce justifică utilizarea sa în tratamentul varicelor și tromboflebitelor.

Ca și în cazul trifoiului dulce din Canada, și finul ce conține sulfina, păstrat în condiții necorespunzătoare, conduce la formarea de dicumarol care provoacă hemoragii la animalele ce consumă un astfel de fin. A fost denumită boala sulfinei.

Experiențe efectuate cu ajutorul unei specii ce nu conține cumarină, *Mellilotus dentata* Pers., nu provoacă hemoragii animalelor, chiar dacă finul respectiv este profund alterat. Cu toate acestea, încă nu este definitiv clarificat dacă dicumarolul este de origine fungică (R. R. Paris, H. Moyse, 1967).

Un alt șir de experimente efectuate pe animale hepatectomizate parțial, tratate cu ajutorul unor extracte de sulfina au arătat că sînt capabile să producă regenerarea țesutului hepatic (T. Maros și colab. 1968). Se înregistrează, de asemenea, o creștere ponderală a animalelor de experiență și contribuie la stimularea sintezei de ARN. Aceasta este în contradicție cu hepatotoxicitatea demonstrată a cumarinei, dar dozele utilizate în experimentele de mai sus nu au arătat nici un fel de toxicitate, ceea ce este, de acum, în concordanță cu folosirea sa în tratamentul icterului, în medicina tradițională.

Extern se folosește ca astringent și antiinflamator.

Cercetarea speciei vecine, *M. alba* Des., cohabitant al speciei oficinale, a arătat aceleași calități terapeutice, pe baza unei compoziții chimice similare (M. Torck, L. Bézanger-Beauquesne, A. Robelet, 1971). În mod asemănător, o altă specie vecină *M. altissima* Thuill., sulfina înaltă, ar fi și mai eficientă.

Bibliografie

TEUSCHER E., Pharmakognosie, Teil II, Akademie Vlg., Berlin, 1978.

4.4. Ammi majoris fructus

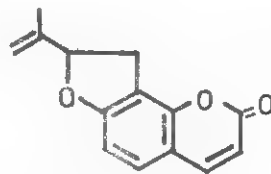
Ammi majus este o plantă aparținând familiei *Umbelliferae*, răspândită în bazinul mediteranean, îndeosebi în Spania, Sicilia, sudul Franței, dar este deopotrivă întâlnită în regiunile Asiei Centrale și Occidentale, ca și în Africa de Nord.

Este o plantă de tipul umbeliferelor, înaltă pînă la 80 cm, cu tulpina striată și ramificată, cu frunze alterne penat-lobate, cu lobii foarte înguști, aproape filiformi. Florile de culoare albă sînt organizate în umbel compuse, destul de mari ca diametru. Fructele sînt achene mici, caracteristice umbeliferelor.

Caractere macroscopice. Fructele de *Ammi majus* sînt alcătuite pe tipul general al umbeliferelor, fiind diachene fără coaste proeminente, cu un stilopod alungit, prezentînd, în dreptul vâlculelor, urme de coaste secundare. Suprafața lor, acoperită de verucozități, este de culoare cenușie brună. Sînt de dimensiuni reduse, de 1–2 mm și cu gust dezagreabil, ușor amar. Sînt lipsite de miros.

Caractere microscopice. Secțiunea transversală într-un mericarpu prezintă o structură anatomică caracteristică, de asemenea, fructelor de umbelifere. În dreptul coastelor primare se găsesc fasciculele libero-lemnoase, înconjurate de un parenchim sclerificat și însoțite de cite o lacună. În dreptul coastelor secundare se găsesc bandete puțin dezvoltate, delimitate de celule sub formă de evantai. Celulele endocarpului au aspect parchetat.

Compoziția chimică. Conțin circa 1% furano-cumarine. Au fost identificate următoarele componente: bergaptenul, xantotoxina, izopimpinellina, imperatorina, marmezina, marmezinina (amajinina, glicozida marmezinei), umbeliprenina și un derivat de angelicină, majurina (E. A. Abu-Mustafa și colab., 1971).



36. majurina

Alte componente din fructele de *Ammi majus* mai sînt flavonele, în urme, taninuri, oleozine, ulei volatil, mucilagii, gume.

Acțiune și întrebuințări. Fructele de *Ammi majus* sînt utilizate pentru proprietățile lor fotosensibilizante în procesele de depigmentare a pielii. Medicii arabi le-au folosit încă din secolul XIII pentru tratamentul leucodermiei. După ce bolnavul primea medicamentul, sub forma fructelor pulverizate, era expus la soare cu porțiunea de corp depigmentată.

În terapia modernă, de după 1941, se folosește în tratamentul aceluși boli, leucodermie sau vitiligo.

Se administrează sub formă de capsule keratinizate, soluții, comprese, pomezi, după care bolnavul este expus la soare sau la radiații ultraviolete. Cazurile se ivesc, îndeosebi, la femeile tinere și la subiecții cu pielea foarte pigmentată. Per oral sau local, folosirea acestor fructe prezintă uneori inconveniente care se manifestă prin acțiunea iritantă asupra tubului digestiv, acțiune toxică la nivelul ficatului și rinichiului, iritarea, uneori foarte gravă, a pielii.

Medicamentul cel mai utilizat în tratamentul leucodermiei este preparatul francez MELADININE, care conține un concentrat de xantotoxină, condiționată sub formă de soluție, comprimate, unguent etc. În doze terapeutice, Meladinina nu prezintă o toxicitate proprie. Trebuie însă respectate, cu rigurozitate, succesiunile de expunere la radiațiile UV. După o ședință de iradiere, trebuie evitată orice supraexpunere, fie la lampă UV, fie la soare. Este indicat ca restul pielii să fie acoperit cu o cremă ecranantă, total antisolară. De asemenea, se va evita utilizarea concomitentă de medicamente cu proprietăți fotosensibilizante ca sulfamide, fenotiazine, tetraciclone.

Este interzisă folosirea preparatelor obținute din *Ammi majus* pentru bronzarea pielii, pentru motivele arătate la capitolul generalități.

A. Gheorghiu și M. Pavel au acclimatizat planta, la stațiunea experimentală de plante medicinale Domnești (sectorul agricol Ilfov), în condițiile regiunilor sudice din țara noastră.

Bibliografie

1. EISENREICHOVA E., BUČKOVA L., KOSAKOVA J., TOMKO J. — Farm. Obzor., 49, 1980, 503.
2. CIULEI I., SOMMER L., ISTUDOR V. — Farmacognosie, Edit. IMF București, vol. I, 1979.
3. WAYNE-IVIE G. — J. Agric. Food Chem., 26, 1978, 1394.

4.5. Angelicae radix

Sînt rădăcinile recoltate de la specia *Angelica archangelica* L., din familia *Umbelliferae*, popular numită angelică sau anghelină. Este o plantă montană, spontană în Europa și nordul Asiei, dar foarte mult cultivată în prezent pentru calitățile sale parfumistice.

Deși are un port herbaceu, prezintă, totuși, o tulpină robustă, care poate atinge înălțimi pînă la trei metri, ramificată, în treimea superioară, cu suprafața rugoasă sau striată, de culoare cenușiu gălbuie, colorată în roșu la bază ca urmare a unei puternice pigmentări cu antociani.

Frunzele alterne, bipenatsectate, cu foliolele dințate pe margini, posedă un pețiol robust cu o teacă masivă. Florile sînt verzui, sau galben verzui, organizate în umbel compuse, iar fructele sînt diachene, cu numeroase punți secretoare încît la presare lasă să apară imediat un lichid uleios.

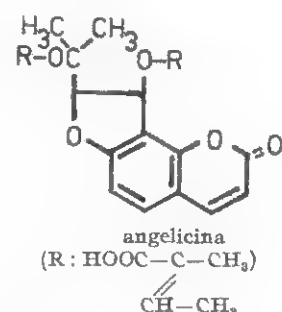
Obținerea produsului. Pentru recoltare, rădăcinile se scot din pământ, cu cazmaua, cu atenție pentru a nu le răni, se scutură de pământ, se curăță de resturile de tulpini și rădăcini alterate, după care se usucă la 40°C, fără a le tăia sau despica.

Caractere macroscopice. Se prezintă sub forma unor rădăcini ramificate, cu numeroase zbîrcituri și striuri, dure, elastice, de culoare cenușiu negricioasă, cu miros aromat, caracteristic și gust iute.

Caractere microscopice. Examinată la lupă, secțiunea transversală a rădăcinii, prezintă o scoarță dezvoltată, cu rupturi radiare datorită numeroaselor canale secretoare și care îi conferă un aspect foios, radiar. La rizom, se poate observa și măduva dezvoltată.

Compoziția chimică. Conține ulei volatil, în compoziția căruia se găsesc terpenoide ca α - și β -pinen (34%), β -felandren (26%), limonen (24%), p-cimol, sescviterpene, acid metil-acetic, valerianic, angelic, succinic, malonic și oxalic. Mirosul de ambră este dat de lactonele macrociclice ca 12-metil- ω -fridelanolida, pentadecanolida sau angelicalactona (J. Taskinen, 1975). Conținutul în ulei volatil este de 1,–1,5 %.

Mai conține, de asemenea, acid clorogenic și cafeic, steroli, rezine, oze. Au fost izolate și identificate un mare număr de cumarine simple sau furano-cumarine, ca: ostol, ostenol, umbeliprenină, umbeliferonă, angelicină, xantotoxol, xantotoxină, bergapten, imperatorină, fraxetol, fraxozidă, esculetol, esculozidă, arhicină, aphanangelicină, arhangină, kwanină. Flavonoidele sînt reprezentate, îndeosebi, prin 4'-prenil-oxinarigenol (A. Chatterjee, S. C. Basu, D. Basu, 1973).



Acțiune și întrebuințări.

Se folosește datorită proprietăților sale aromatice, carminative și, stomahice, mai ales în anaciditate. Uleiul volatil este un antispastic uterin, Aqua Angelicae se folosește ca antireumatic, iar angelicalactona produce, în concentrație de 1/100.000, oprirea în sistolă a cordului izolat de broască.

Se utilizează, de asemenea, în industria alimentară, ca aromatizant, îndeosebi în țările vest-europene.

Produce fotosensibilizarea dermei expusă radiațiilor solare. Unele persoane foarte sensibile care, în timpul excursiilor pe munte sînt sumar îmbrăcate și se ating de frunzele angelice, la ieșirea în plin soare pot suferi accidente grave, datorită furano-cumarinelor luate pe pielea transpirată.

Angelicina posedă o activitate puternic sedativă asemănătoare clordiazepoxidului (Farnsworth N. R., Cordell G. A., 1976).

În Japonia este utilizată specia *A. acutiloba* Sieb., cu proprietăți analgezice și antiinflamatoare, mai puternice decît ale aspirinei.

Bibliografie

1. HETHELYI I., TÉTÉNYI P., KALAMAN-PAL A., TURIK G., GREZAL G. — *Herba Hung.*, 24 (2–3), 1985, 149.
2. GRIGORESCU EM., STĂNESCU U., IONESCU A. — *Lucrări practice de Farmacognozie*, Edit. IMF Iași, 1984.
3. BÉZANGER-BEAUQUESNE L., PINKAS M., TOROK M., TROTIN F. — *Plantes médicinales des régions tempérées*, Maloine S. A. Edit., Paris, 1980.

4.6. Imperatoriae rhizoma

Produsul reprezintă rizoamele și rădăcinile speciei *Peucedanum officinale* L., umbeliferă originară din zonele muntoase ale Europei, îndeosebi Europa Centrală. Planta se prezintă pe tipul general al umbeliferelor, cu tulpina fistuloasă și striată, cu frunzele penatsectate în segmente înguste, cu flori gălbui în umbele compuse.

Compoziția chimică. Conține ulei volatil și substanțe furano-cumarinice ca peucedanină, oxipeucedanină, ostrutină, ostrutol, ostol aurapten și un principiu amar.

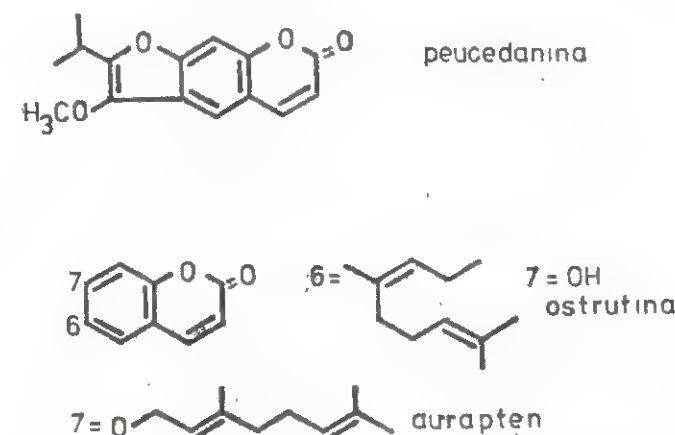


Fig. 257 — Structurile unor constituenți din uleiul volatil

Acțiune și întrebuințări. Posedă proprietăți diuretice și diaforetice, fiind folosit în catarul bronșic, astm, ca stomahic și în inflamații ale tractului gastro-intestinal. Peucedanina s-a dovedit a fi un antineoplazic în experimentele pe animale.

Se mai folosește specia *P. ostruthium* Koch (sin. *Imperatoria ostruthium*), plantă înaltă de cca 60 cm, cu segmentele frunzelor ovale și dințate pe margini, Florile sînt albe sau rozee. Face parte din compoziția

unor ceaiuri cu proprietăți digestive, în tratamentul afecțiunilor circulatorii și respiratorii dar, în general, este mai puțin folosită. Conține ulei volatil format din α - și β -pinen, camfen, sabinen, mircen, α - și β -felandren, limonen, cis- și trans-ocimen, γ -terpinen, p-cimen, terpinolen, acetat de 3-hexenil, n-hexanol, 3-hexanol, trans-allocimen, α -copaen, β -burbonen, β -elemen, β -cariofilen, germacren-D, β -selinen, γ -elemen, Δ -cadinen, alături de miristicină, cis și trans-izomiristicină, determinate gazcromatografic. Cei mai importanți sînt însă compușii cumarinici, în mare, apropiindu-se de compoziția angeliceii. Din conținutul cumarinic se remarcă scopoletolul și glicozida sa scopolinozida, marmezina și marmezinina, alături de umbeliferonă și ostol.

Dintre furanocumarine menționăm: oxipeucedanina, hidratul de oxipeucedanină, izooxipeucedanina, pabulenolul și ostrutolul ca derivind de la structura bergaptolului, iar de la 8-hidroxibergapten: bicangelicina, anhidro-bicangelicina și neobicangelicolul.

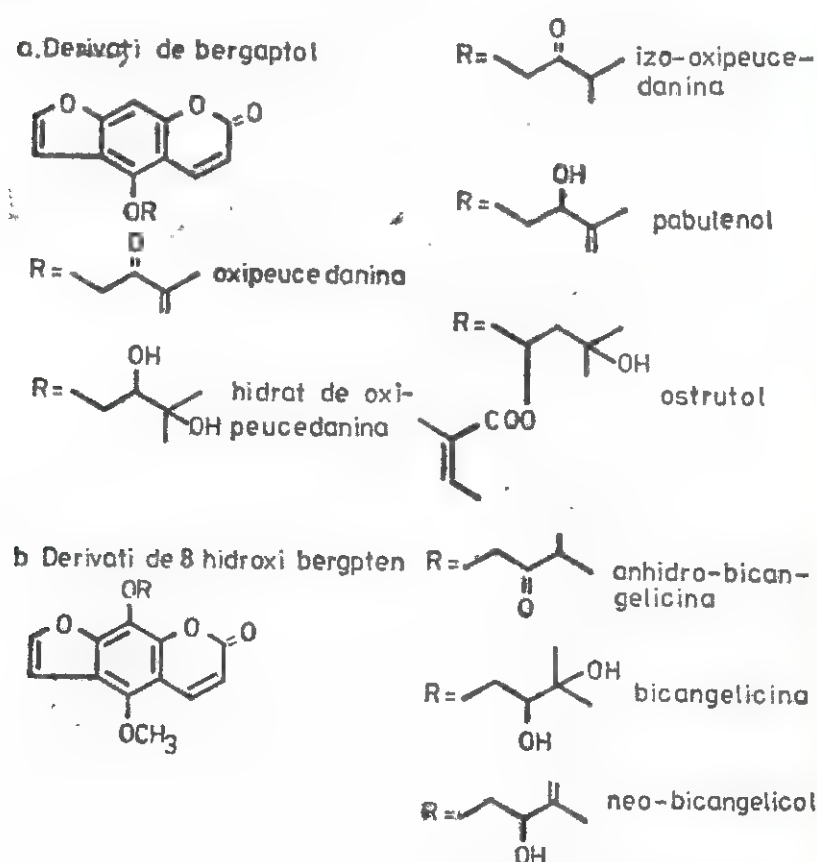
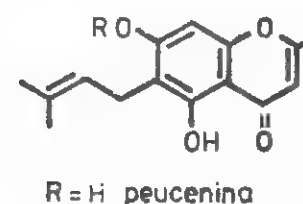
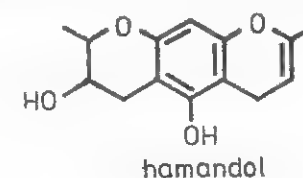


Fig. 258 Derivați de bergapten și 8-hidroxibergapten

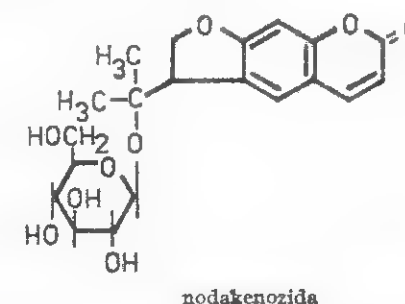
Dintre cumarinele specifice acestei specii s-au identificat auraptenul și ostrutina.

Au mai fost puse în evidență o piranocromonă, hamandolul, și două cromone simple: peucenina și metoxi-peucenina.



Produsul este mult folosit în medicina empirică și ca aditiv în producția lichiorurilor aromatice.

Rădăcinile de *P. decursivum* conțin o glicozidă furano-cumarinică, nodakenozida, sau nodakenetol-glucozida.



În rădăcinile de *P. arenarium* au fost identificate bergapten, umbelliprenină, xantalină, izokelactonă și peuarenină, ultimele trei fiind piranocumarine. Peuarenina conține, față de peuarenină, o singură grupare epoxi.

În țara noastră, este utilizată în medicina tradițională specia *P. oreoselinum* (L.) Moench., sau pătrunjelul de câmp, îndeosebi ca diuretic și antiinflamator.

Bibliografie

1. KUBECZKA K. H., ULLMANN I. — Riv. Ital. EPPOS, 63 (5), 1981, 265.
2. BÉZANGER—BEAUQUESNE L., PINKAS M., TORCK M., TROTIN F. — Plantes médicinales des régions tempérées, Maloine S. A. Ed., Paris, 1980.
3. VARGA E., SIMOKOVICS J., SZENDREI K., REISCH J. — Fitoterapia, 50 (6), 1979, 259.

4.7. Levistici radix

Sînt rădăcinile recoltate de la specia *Levisticum officinale* Koch (*Umbelliferae*), curent denumite leuștean și care sînt mai frecvent utilizate ca legumă și condiment.

Rădăcinile sînt robuste, de culoare brun deschis la exterior, puternic zbircite datorită uscării, pe cînd la interior sînt laxe, poroase, alb gălbui. Posedă mirosul și gustul specific leușteanului, asemănător, întru cîtva, cu cel de țelină.

Conțin ulei volatil, care-i imprimă proprietățile specifice, este compus, în proporție de 70 %, din n-butiliden-ftalidă, n-butil-ftalidă, n-butil-dihidroftalidă, n-butil-tetrahidrodifftalidă, alături de carvacrol, eugenol, bergapten, acid butiric, sescviterpene (Y. R. Naves, 1943). Conținutul său rezinos este, însă, bogat în furano-cumarine.

Posedă proprietăți stomahice, carminative, dar mai ales diuretice, pe cînd datorită furano-cumarinelor este preconizat pentru utilizare ca fotosensibilizator dermic, îndeosebi prin conținutul în xantotoxină. Sub acest aspect, ar trebui cercetat mai asiduu (Em. Grigorescu, Gh. Dușescu, D. Andronic, 1987, lucrare nepublicată).

În medicina tradițională se folosește ca diuretic, carminativ și stomahic. Face parte din componența multor ceaiuri medicinale.

4.8. Paistinacae radix Pastinace folium

De la specia *Pastinaca sativa* L., *Umbelliferae*, se utilizează atît rădăcinile cît și frunzele. Postîrnacul, atît de mult utilizat ca legumă, posedă și calități terapeutice.

Și în rădăcini, dar și în frunze, postîrnacul conține ulei volatil bogat în furano-cumarine, dintre care menționăm pastinacina (P. I. Bezruk 1958). În frunze a fost identificată 3-glucozida-4'-ramnozida-izoramnetolului.

Se cunosc proprietățile antispastice, hipotensive, diuretice și de vasodilatator coronarian. În medicina empirică, postîrnacul, se utilizează pentru tratamentul maladiilor gastro-intestinale și ale căilor urinare.

Bibliografie

1. BÉZANGER-BEAUQUESNE L., PINKAS M., TOCK M., TROTIN F., — Plantes médicinales des régions tempérées, Maloine S.A. Ed., Paris, 1980, p. 237

4.9. Piranocumarine

Aceste substanțe sînt cumarine care în poziția 7, 8 conțin un ciclu piranic, provenit dintr-o catenă hemiterpenil, așa cum este visnaganul din *Ammi visnaga*, sau în poziția 5, 6 ca nordentatina din *Clausen aescavata* (*Rutaceae*), utilizată în medicina tradițională formosană. Xantoxiletina, din aceeași specie, conține ciclul piranic în poziția 6, 7.

Foarte interesantă, ca structură, este clausenidina, o cumarinocromonă din scoarțele *Clausen aescavata*.

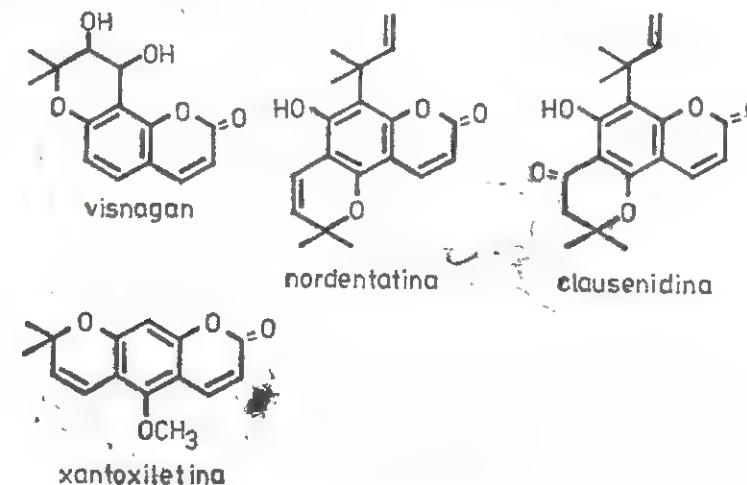


Fig. 259 — Piranocumarine (structuri)

În ce privesc piranocumarinele de tip visnagan, acestea se formează prin intermediul 8-dimetilalil-umbeliferonei care, după epoxidare și ciclizare, conduce la formarea dimetil-pirano-cumarinei, conform schemei din fig. 260 (M. Luckner, 1971).

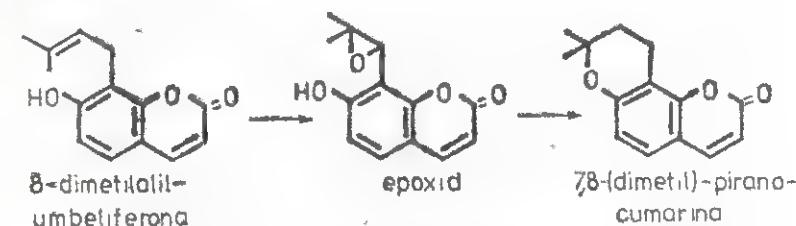


Fig. 260 — Formarea piranocumarinelor de tip visnagan

4.10. Furanocromona

La această grupă de substanțe, a cumarinelor naturale, ca o trecere către marele grup al flavonoidelor, mai adăugăm unul, cel al derivaților furano-cromonei. Este vorba de derivați ai cromonei, care în poziția 6, 7 conțin sudat un nucleu furanic (furo-cromonă sau furano-cromonă). Prin substituția unui radical metil la carbonul C₂ al ciclului γ-pironei, astfel de compuși pot fi realizați, după cum s-a afirmat, la structura 2-fenil-benzo-piranilor (flavani).

Deoarece majoritatea acestor substanțe conțin oxidrili substituiți, ele contractează uneori legături glicozidice.

În ce privește biosinteza acestui tip de substanțe în organismele vegetale, se poate considera a se petrece în două faze. În primul rând, se formează nucleul γ -cromonei (γ -benzo-pirona) ca urmare a condensării ciclice a unei policetide:

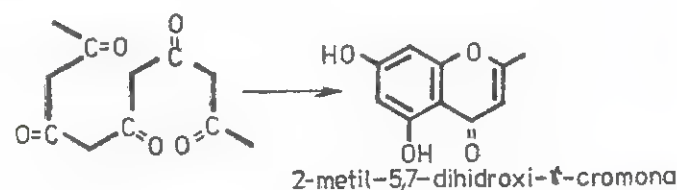


Fig. 261 — Formarea nucleului de γ -cromonă

În ce privește structura ciclului furanic, la γ -cromonă se produce, prin intermediul unei catene hemiterpenil, fixată în poziția 6 a acesteia, o ciclizare care închide ciclul furanic, cu pierderea a trei atomi de carbon, prin oxidare. În schema din figura 262 este redată această posibilă reacție, așa cum a fost ea preconizată de Teuscher pentru psoralen:

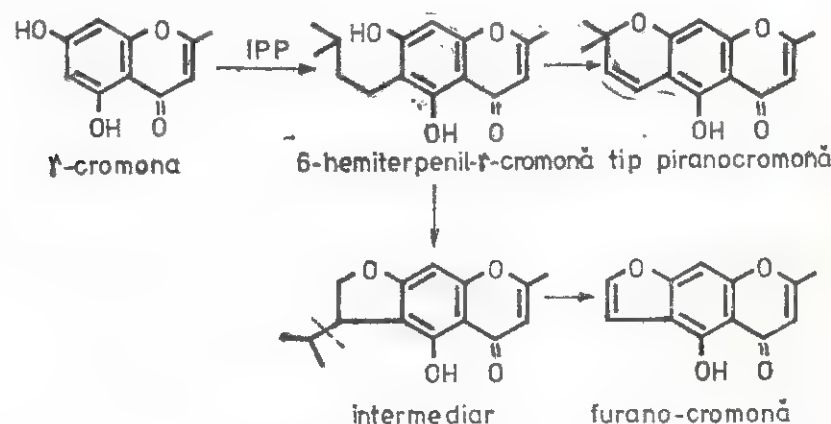


Fig. 262 — Închiderea nucleului furanocromonei

4.10.1. *Visnagae fructus* (*Ammeos visnagae fructus*)

Sub această denumire se înțeleg fructele plantei *Ammi visnaga* Lamk., din familia *Umbelliferae*, spontană în regiunea mediteraneană cuprinsă între Insulele Canare și Golful Persic. Planta se cultivă în Egipt, Maroc, Japonia și SUA. La noi a fost aclimatizată în stațiunile experimentale pentru plante medicinale de la Domnești și Moara Domnească (București).

Se prezintă ca o plantă înaltă de până la 80 cm, cu frunze profund sectate până la lacinii filiforme, având o culoare verde deschis. Florile albe, sînt grupate în umbel compuse, iar fructele sînt achene de dimensiuni mici. În limba arabă, în țările de origine, este denumită „khella”.

Obținerea produsului. Se recoltează întreaga umbrelă la maturitatea fructelor, se usucă și se separă fructele, manual sau mecanizat, cu ajutorul trioarelor.

Caractere macroscopice. Au, în general, caracterul diachenelor de tip umbelifere. Sînt de formă ovoidă, ușor recurbate, comprimate lateral. Suprafața lor este netedă și glabră.

Fiecare achenă prezintă 5 coaste filiforme, egale. Bandelele care se observă în dreptul vâlculelor, sînt îngroșate spre vârful fructului. Carpoforul lor este liber, iar sămînța mică, este colorată în brun. Sînt de dimensiuni reduse, lungimea netrecînd de 2,5 mm iar grosimea de 1,7 mm. Culoarea lor, în masă, este brună spre brun cenușiu, gustul slab amar, iar mirosul foarte puțin aromat.

Caractere microscopice. În secțiune transversală, un mericarp prezintă o formă pentagonală cu proeminențe și depresiuni în dreptul coastelor și vâlculelor. În dreptul coastelor, se poate observa cîte o lacună suprapusă fascicolului libero-lemnos. De asemenea, în dreptul vâlculelor pot fi văzute șase bandetele, plasate în adîncimea țesutului mezocarpului, dar care fac să proemineze ușor fundul vâlculelor. Canalele secretoare, ce alcătuiesc bandetele, sînt căptușite cu celule cu pigmenți, avînd, pe marginea dinspre exterior, cîte un evantai de celule mai mari, așezate radier.

Celulele stratului intern al mezocarpului sînt îngroșate și în formă de U, ca și celulele endocarpului de altfel.

La baza fasciculelor conducătoare se observă adesea celule reticulate.

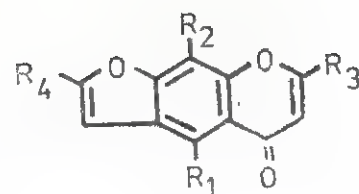
Compoziția chimică. Fructele de *Ammi visnaga* conțin mai multe grupe de principii active, după cum urmează:

1. Cei mai importanți sînt derivații γ -benzopironei și anume din seria furo-sau furano-cromonei.

Componentul principal din această serie este kelină, ea imprimînd și acțiunea terapeutică majoră a produsului. Se găsește în fructe, în proporție de 0,5—1%. Formula sa de constituție este 2-metil-5,8-dimetoxi-6,7-furano-cromona (vezi formula generală și tabelul nr. 34). Se prezintă ca o substanță solidă, cristalizată, incoloră, cu punct de topire 154°C. În prezența soluției concentrate de hidroxid de potasiu se colorează în roșu, iar cu acidul sulfuric 0,1 N în portocaliu, la diluare virînd în galben. Pe cromatogramă prezintă, în lumină Wood, o fluorescență galbenă.

Alături de kelină se mai găsesc cantități reduse (0,05—0,1%) din alți doi derivați asemănători kelinei, ca structură, kelinolul și visnagina. Derivatul oxidat al visnaginei, la metilul din poziția 2, este kelolul, ce se poate găsi și sub formă glicozidată în proporție de 0,3—1%. În sfîrșit, alți doi derivați din aceeași serie, mai sînt amiolul și visaminolul.

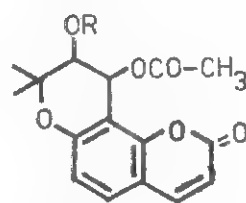
2. A doua grupă de compuși din fructele de *Ammi visnaga* sînt derivații α -benzo-pironei, cu alte cuvinte din seria cumarinei. Toate combinațiile din această serie poartă numele de grupa visnaganului, care este un derivat al kelacon-cumarinei. Se caracterizează printr-un al doilea nucleu piranic, sudat în 7, 8, provenit la rîndul său prin substituirea unui radical hemiterpenil în 8 și închiderea ciclului în urma eterificării cu oxidrilul din poziția 7 (vezi formula generală).



TABELUL 34

Substanța	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
Visnagina (8-desmetoxikelina)	OCH ₃	—	CH ₃	—
Kelina	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃	—
Kelinol (5-desmetil-kelina)	OH	OCH ₃	CH ₃	—
Kelol (2-metilol-visnagina)	OCH ₃	—	CH ₂ OH	—
Kelol-glucozida	OCH ₃	—	CH ₂ O—C ₆ H ₁₁ O ₅	—
Amiol (8-metoxi-kelol)	OCH ₃	OCH ₃	CH ₂ OH	—
Visaminol	OCH ₃	—	CH ₃	OH —C—OCH ₃ OCH ₃

Se cunosc trei derivați ai visnaganului, prin substituirea lui R, ca :
samidina, dihidrosamidina și visnadina.



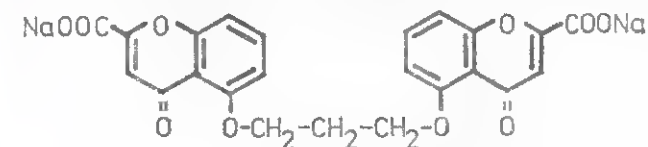
Substanța	R
Visnagan	H
Samidina	—OC—CH=CH—CH ₃
Dihidrosamidina	—OC—CH ₂ —CH ₂ —CH ₃
Visnadina	—OC—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₃

După cum se poate constata din observarea formulelor de mai sus, în structura dihidrosamidinei, oxidrilul liber al visnaganului este esterificat cu acid izovalerianic. În structura samidinei, acidul izovalerianic este înlocuit cu produsul său de dehidrogenare, pe când visnadina conține un alt izomer al acidului valerianic (acidul metil-etil-acetic).

3. În afara principiilor active enumerate mai sus, în aceleași fructe au fost identificate mono- și diglucozide ale cvercitolului și kempferolului, alături de acacetol și ramnazină (în flori și frunze au fost identificate kempferol-3-rutinozida, astragalina, rutozida, izocvercitolozida, miricetol-3-glucozida și posibil xilo-glucuronida aceluiași aglicon, precum și miricetol-3-xilo-glucozida, -xilo-galactozida și -ramno-glucozida (B. Akacic, D. Ku-strak, 1964).

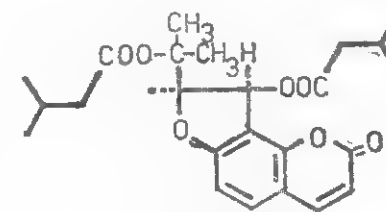
În pețiolul frunzelor apare uneori delfinidol-3,5-diglucozida). Flavonozidele sînt cele care contribuie, esențial, la acțiunea diuretică.

4. O grupă aparte o constituie doi compuși cu structuri chimice interesante și dotați cu acțiune farmacodinamică ce se însumează la cea a fructelor, în general. Unul din acești compuși a fost identificat drept sarea de sodiu a dieterului trihidroxipropanului (alcool 2-hidroxi-malonic), cu un acid 2-cromoncarboxilic, denumit cromolinat de sodiu. Acesta posedă acțiune vasoactivă, prevenind sau influențînd crizele de astm.



cromolinat de sodiu

Al doilea compus este atamantina, sau 7, 8-furanocumarină substituită, ca mai jos.



atamantina

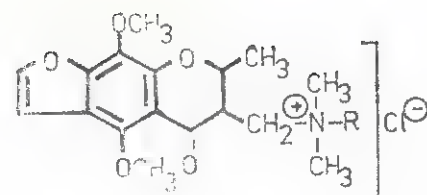
5. Ca urmare a importanței pentru terapeutică a kelinei, au fost realizați, în ultimii ani, derivați de semisinteză ai acesteia, derivați care, în primul rînd, au urmărit creșterea solubilității substanței. Au fost obținuți derivați de 6-dimetil-amino-metilkelină :

6-morfolin-metilkelina

6-piperidin-metilkelina

sub formă de clorhidrați, precum și un derivat spiropiperidinic. (Fig. 263).

Cu acțiune puternic antispastică, utilizat de astmatici, este medicamentul INTAL, denumit dinatrium-cromoglicicum (DNCG). Acesta inhibă eliberarea mediatorilor din mastocite, prin stabilizarea membranei masto-

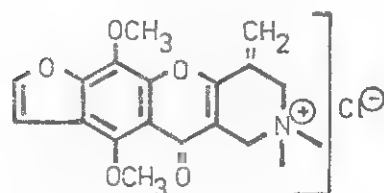


R=H 6-demetilamino-metilkelina

R=C₅H₇ 6-piperidin-metilkelina

R=-O-C₄H₁₀ 6-morfolin-metilkelina

Fig. 263 — Derivați de semisinteză ai kelinei



clorhidrați ai derivaților de semisinteză

citare. Medicamentul se administrează profilactic în astmul alergic dar și în cel de natură nealergică. Se mai folosește sub formă de soluție apoasă în tratamentul conjunctivitelor oculare alergice, acute sau cronice.

6. În afară de principiile active enumerate, fructele de *Ammi visnaga* mai conțin protide, glucide, urme de ulei volatil, precum și ulei gras în care predomină gliceridele acidului petrozelinic.

Extracția kelinei. La noi în țară a fost pus la punct un procedeu de obținere a kelinei de către Tarpo și colab. (E. Tarpo, O. Contz, M. Gheorghiu, 1963). Fructele pulverizate se extrag, la reflux, cu eter de petrol se concentrază și se lasă la frigider, când se depune kelina brută. Se solvă în apă la reflux, se filtrează la cald și se lasă să se depună la rece. Se filtrează, se solvă din nou în alcool la cald, se răcește, se trece printr-o coloană de oxid de aluminiu, se concentrează eluatul și se lasă la rece. Se filtrează kelina pură și se usucă.

Reacții de identificare. În general, 2-metil-cromonele dau reacții de culoare cu nitroprusiatul de sodiu, în mediu acid, asemenea derivaților acetofenonei. Kelina și visnagina dau cu acest reactiv, la adăugare de acid acetic, o colorație roșie-violet. Deoarece prezența visnaginei alături de kelină prezintă mare interes farmacologic, este util de a le deosebi. În prezența citorva picături de reactiv Millon, un cristal de kelină dă o colorație galbenă, pe când visnagina dă o colorație roșie.

Pentru a le deosebi de fructele de *Ammi majus*, cu care cele de *Ammi visnaga* pot fi impurificate, se procedează în felul următor: se pulverizează câteva fructe și se amestecă într-o capsulă de porțelan cu

câteva picături de acid sulfuric 1 N. Fructele de *Ammi visnaga*, ce conțin γ -pirone, se colorează în galben datorită formării sărurilor de flaviliu, pe când cele de *Ammi majus*, ce conțin numai α -pirone, care nu dau săruri de flaviliu, nu se colorează.

Determinarea cantitativă. Aceiași autori menționați mai sus au elaborat și metoda de dozare a kelinei din *Visnagae Fructus*.

O probă de pulbere de fructe, exact cântărită, se epuizează cu apă fierbinte prin macerare pe baia de apă, în fierbere. Soluția extractivă se trece pe o coloană de Al₂O₃, se spală coloana tot cu apă, iar eluatele se extrag cu cloroform, în pîlnia de separație. Se usucă cloroformul pe sulfat de sodiu sicc și se evaporă la sec. Reziduul se tratează cu acid fosforic 45% și colorația galbenă, ce se dezvoltă, se fotometrează la 170 nm.

Acțiune și întrebuințări. Fructele, ca atare, sînt folosite numai în medicina populară din Egipt, ca spasmolitic, diuretic, antihelmintic, în tratamentul colicilor renale, sub formă de infuzie sau macerat în alcool. În țările arabe, erau folosite încă din antichitate, sub formă de infuzie, ca diuretic și spasmolitic, în eliminarea calculilor renali. Este menționată în papyrusul Ebers.

Astăzi, fructele sînt folosite mai ales pentru extracția kelinei care, din cauza toxicității, este tot mai frecvent folosită sub formă de derivați de semisinteză. Kelina este un antispastic care se elimină lent prin urină, acționînd direct asupra fibrelor netede.

Modul de acțiune tipic se manifestă însă asupra circulației coronariene, cu o intensă vasodilatație ca urmare a relaxării musculaturii netede a bronhiilor, a tractului gastro-intestinal, a căilor biliare și îndeosebi a coronarelor. Este preconizată în tratamentul anginei pectorale, de origine coronariană, în infarctul miocardic, astmul bronșic, în litiaza renală, ca spasmolitic pentru colecist, rinichi și intestin.

Se administrează, de obicei, ca soluție injectabilă, comprimate sau supozitoare.

Se mai poate folosi ca diuretic și antiulceros stomacal.

Visnadina posedă o acțiune antispastică de trei ori mai puternică ca a papaverinei și este un coronarodilatator superior kelinei.

Bibliografie

1. WEBER R. — Med. Mo. Pharm., 8 (2), 1985, 34.
2. STEVENS T. J., JONES B. W., VIDMAR T. J., MORAN J. J., MANNI D. S., DAY C. E. — Arzneim. Forsch., 35 (11), 1985, 1257.
3. ESSMAN E. J. — Fitoterapia, 55 (5), 1984, 279.
4. OSTROWSKA B., ZURAWSKI P. — Herba Pol., 28 (1/2), 1982, 83.
5. WU T. S., FURUKAWA H. — J. Nat. Prod., 45 (6), 1982, 718.
6. TEUSCHER E. — Pharmakognosie, Teil II, Akademie Vlg., Berlin, 1978.

5. COMPUȘI LIGNANICI

Lignanele reprezintă produși de condensare fenilpropanici, existenți sub formă macromoleculară, în urma legării lor prin catene laterale și conținuți în structura intimă a membranei celulare, alături de celuloză și pectine. Sub formă de molecule mai simple (dimeri fenilpropanici), pot fi constituenți ai sucului celular și, ca atare, prețioase principii active.

Biosinteza lignanelor. Experimentări de fiziologie și biochimie vegetală au arătat că locul de formare al ligninei este țesutul cambial, unul dintre precursori fiind, cu siguranță, alcoolul coniferilic.

Lucrări apărute în ultimile decenii au arătat că acest alcool, cu structură fenilpropanică, este oxidat de peroxidaze la lignine (S. A. Brown, 1964).

Demonstrarea faptului că alcoolul coniferilic este unul din precursorii ligninei, s-a realizat utilizând substanțe marcate. Introducând în țesuturi vegetale coniferozidă marcată s-a constatat că celulele țesuturilor ce conțin β -glicozidaze și peroxidaze au produs lignină neradioactivă. Deși această experiență arată că lignina formată nu a luat naștere din coniferozida introdusă în țesutul test, totuși, in vitro, sinteza ligninei a fost realizată cu aceleași componente. Astfel, în prezența enzimelor extrase din țesut (lacaza), coniferozida a condus la apariția, în eprubetă, a unui precipitat amorf, de culoare brună, care, la analiză, s-a dovedit a fi lignină.

Dacă însă, în țesutul de experiență s-a introdus fenilalanină marcată, s-a putut identifica lignină radioactivă. Deci fenilalanina este adevăratul precursor, însă tot prin intermediul alcoolului coniferilic, după cum o demonstrează schema din figura 264 (S. Yoshida, M. Shimokoriyama, 1965).

Dacă se tratează un țesut vegetal cu soluție clorhidrică de floroglucină, începând de la cambiu și zona învecinată de lemn, se constată că, pe măsura îndepărtării de cambiu, vasele de lemn se colorează din ce în ce mai puternic în roșu, ca urmare a creșterii cantității de lignină din pereții lor.

Pe un alt fragment de țesut s-a adăugat soluția unei glicozide a indicanului care, în prezența β -glicozidazei este hidrolizată la indoxil. În prezența oxigenului din aer, indoxilul suferă o oxidare cu formarea

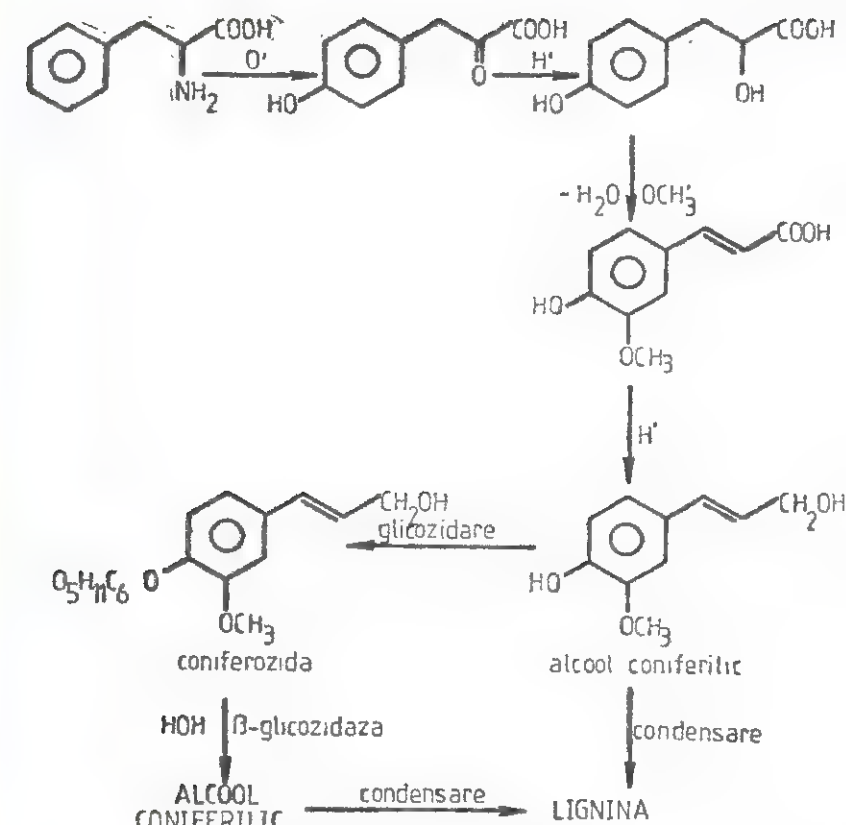


Fig. 264 — Biosinteza ligninei

indigoului de culoare albastră. Se constată scăderea în intensitate a colorației albastre începând de la zona de cambiu către zona de lemn (K. Freudenberg, 1959).

Acest experiment, este o dovadă indirectă a faptului că, odată cu dispariția colorației albastre, deci și a enzimei necesare pentru hidroliza glicozidei indicanului, scade și cantitatea de coniferozidă ca urmare a transformării sale în lignină.

Mai mult, faptul care sprijină cele exprimate în schema anterioară, constă în prezența coniferozidei care este pusă în evidență în cantitate mare în vecinătatea cambiumului și mai puțin în profunzimea țesutului lemnos, unde crește cantitatea de lignină încrustată.

Pentru conifere, ale căror lignine sînt de origine coniferilică, se admite existența a trei tipuri de combinații lignanice, după natura dimerilor alcoolului coniferilic și anume: tip pinorezinol, tip cubebină și tip conidendrină (vezi capitolul biosinteza principiilor active).

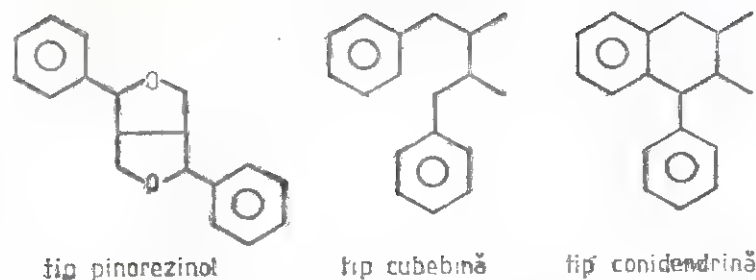
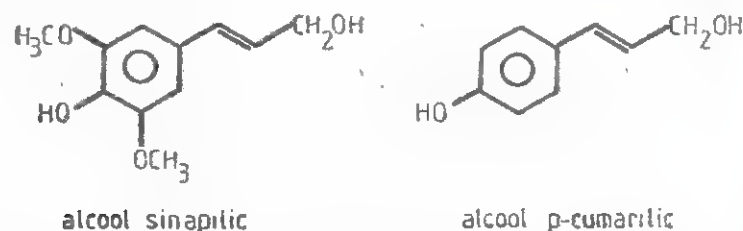


Fig. 265 — Tipuri de lignani

Prin polimerizarea avansată a acestor tipuri de bază, ca urmare a aceluiași enzimă dehidrogenantă (lacaza), se ajunge la diferitele forme de lignină cunoscute la *Gymnospermae*.

Lignina din lemnul angiospermelor poate să aibă drept precursor, în schimb, alcoolul sinapic (alcool siringic) sau alcoolul p-cumarilic, în locul alcoolului coniferilic. Când precursorul este format din alcool sinapic, închiderea edificiului heterociclic este împiedicată prin prezența unui metoxil suplimentar, care se opune închiderii ciclurilor (Mentzer, O. Fatianoff, 1964).



Această diferență în structura precursorilor lignanici explică, de altfel, marea varietate a ligninelor izolate din plante diferite.

În concluzie, deși sînt încă destul de puțin elucidate, căile de biosinteză a ligninei în organismul vegetal, în sensul cunoașterii amănunțite a procesului de lignificare, concomitent cu succesiunea: diviziune celulară — dezvoltarea celulei — îngroșarea pereților — lignificarea, se cunosc totuși o serie de jaloane prețioase pentru justa considerare a acestui proces.

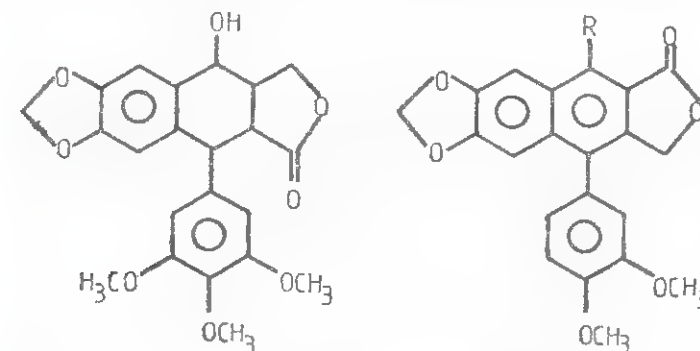
Structura lignanelor. În general, această a reieșit din cele arătate în legătură cu biosinteza acestui grup de substanțe.

Dacă din punct de vedere al răspîndirii lor în regnul vegetal pot fi considerate ca substanțe cu o foarte largă răspîndire, în calitatea lor de substanțe de incrustație a formelor de rezistență a organismelor vegetale, totuși, din punct de vedere structural, reprezintă un grup destul de restrîns.

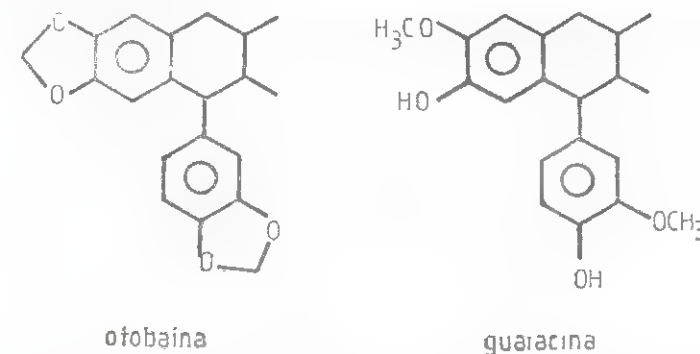
În orice caz, le socotim, toate lignanele, pînă la polimerii cei mai înalți, ligninele, ca derivați fenilpropanici.

Dacă cele trei structuri redată mai înainte, pinorezinolul, cubebina și conidendrina, pot fi luate ca structuri de referință, există totuși suficienți compuși lignanici care se abat de la aceste tipare, dar rămînînd în sfera compușilor fenilpropanici.

Din punct de vedere medicamentos, ne interesează, îndeosebi, derivații conidendrinei, de tip podofilotoxină, aceștia remarcîndu-se prin proprietățile lor citostatice. La aceste structuri apare drept caracteristică lactona din poziția 2—3, cu o anumită poziție a carboxilului față de alcool, dar inversă la podofilotoxină față de justicidina din *Justicia h-yatai* var. *decumbens* (*Acanthaceae*).



Cum în poziția 6—7 cele două substanțe prezintă o punte metilen-dioxi, otobaina izolată din uleiul gras obținut din semințele speciei *Dialleyanthera otoba* (*Myristicaceae*), posedă două grupări metilen-dioxi, cea de-a doua în poziția 3'—4'.

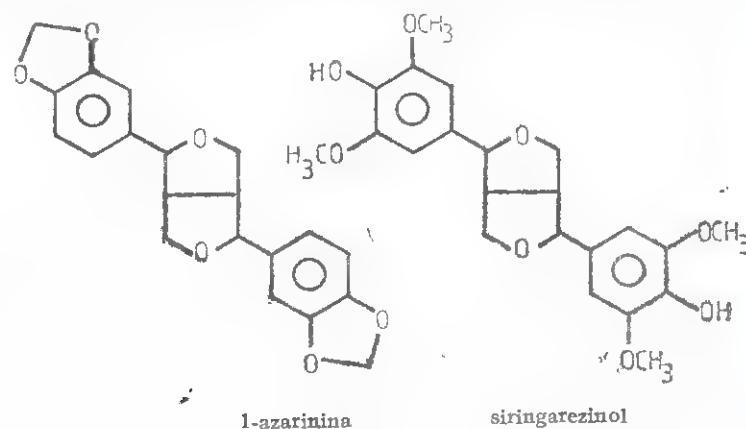


Structuri izomere prezintă izootobaina și hidroxiotobaina, din *Myristica otoba*.

1-Desoxi-4'-desmetil-podofilotoxina a fost identificată în specia *Polygala paenea*, pe cînd același compus glucozidat în 4' reprezintă, așa-nu-

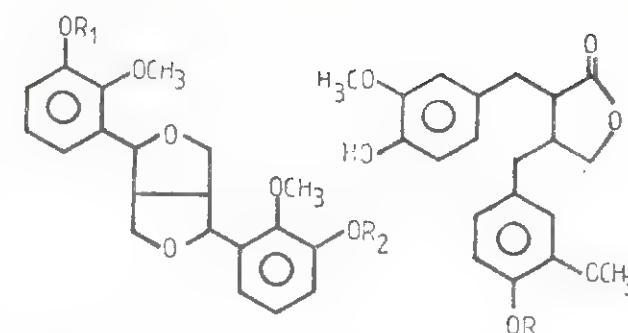
mitul „lignan H”, din *Podophyllum emodi*. Dacă lipsește numai oxidrilul din poziția 1, în schimb lactona este desfăcută, ca urmare a glicozidării, avem în acest caz de-a face cu „lignanul J”, din *Podophyllum peltatum*. O structură mai simplă (2,3-dimetil-6-hidroxi-3', 7-dimetoxi-4'-hidroxi-conidendrina) este cea a guaiacinei din *Guajacum officinale* (*Guajaci lignum*).

Deoarece, în ultimul timp, structurile dimerilor lignanici sînt tot mai mult evidențiate ca substanțe farmacodinamic active, amintim și structura L-azarininei, dimer de tip pinorezinol, obținut din specii de *Asarum* și dotat cu acțiune tuberculostatică. Asemănătoare ca structură sînt sesamolina și sesangolina, din uleiul de susan (vezi *Oleum Sesami*), pe cînd sesamina are o structură identică cu a azarininei. Fără punți metilen-dioxi, în cele două cicluri benzenice laterale, cităm cazul siringarezinolului din *Acanthopanax sessiliflorum*, pe cînd olivilul din *Olea europaea* posedă o structură parțială de pinorezinol (vezi *Oleum Olivarum*).



De un număr de ani se discută tot mai mult despre utilizarea compușilor lignanici în sfera terapeutică, unii dintre ei posedînd proprietăți farmacodinamice remarcabile, mai ales de cînd au fost puse în evidență acțiunile lor imunomodulatoare. Astfel, fructele de *Forsythia*, utilizate în Japonia ca antiinflamatoare, diuretice și ca agent detoxifiant, conțin lignan-glicozide. Dintre acestea, pinorezinol-glicozidele s-au dovedit a avea o acțiune de inhibare a fosfodiesterazei, care catalizează hidroliza AMP-ciclic la AMP. În același timp, alți derivați acționează asupra SNC, dezvoltînd fie un efect sedativ, fie hipotensiv.

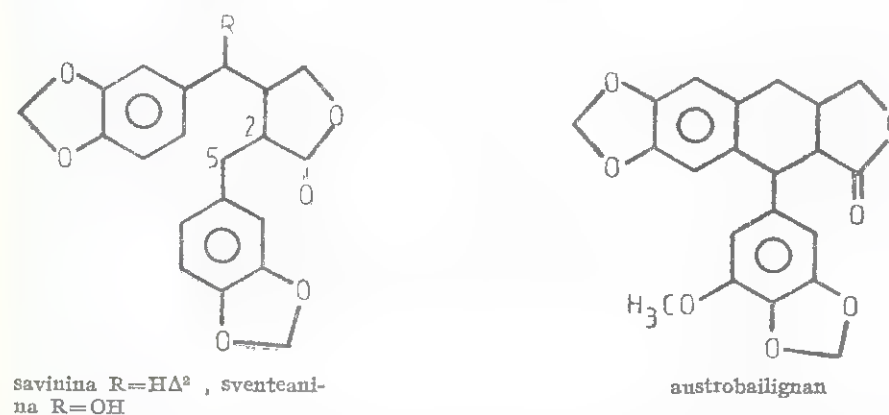
Interesant este faptul că, în acest caz, activi sînt doar agliconii, nu și glicozidele lor. Este cazul arctigenolului și a matairezinolului, ultima substanță izolată din *Podocarpus spicatus* și denumită, în limba maori, „matai”.



	R ₁	R ₂		R
pinorezinol-glicozida	H	glucozil	matairezinol	H
pinorezinol-diglicozida	glucozil	glucozil	arctigenol	CH ₃

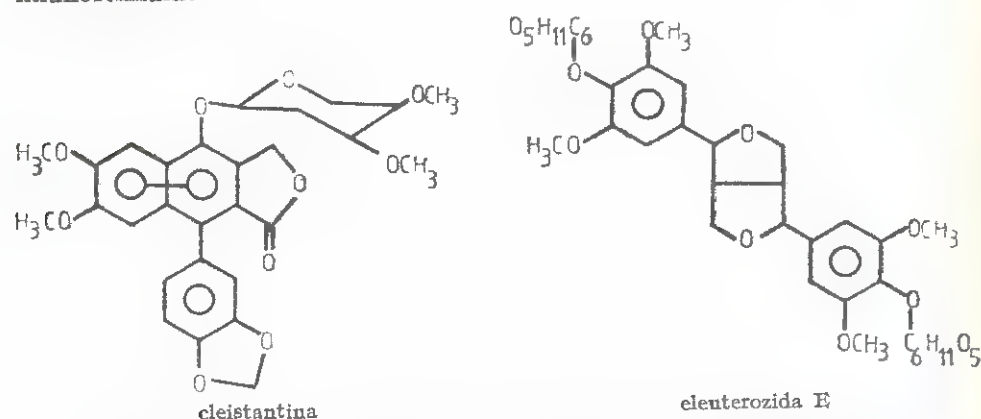
Fig. 266 — Lignani de tip pinorezinolic și cubebinic

Din ramurile rutaceei *Amyris pinnata* au fost izolate sesalina, savinina, imperatorina, felopterina, sventenina, scopoletina și heraclenolul, pe cînd din frunze s-au separat austrobailignanul-1 constituent cu acțiune citotoxică față de celulele carcinomului nazofaringian Eagle (KB) în cultură și un efect marginal în leucemia limfocitară P-388 la șoareci. Austrobailignanul-1 fusese anterior izolat, alături de încă 6 derivați izomeri, austrobailignanii 2—7, din două specii de *Austrobaileya*, în cazul de față *Austrobaileya scandeas*.

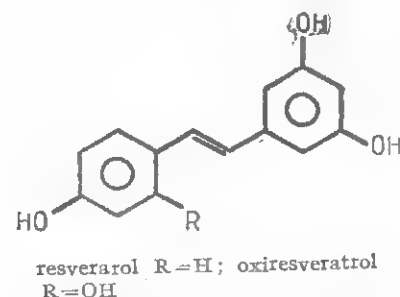


Cleistantina, izolată din *Cleistanthus cocolinus*, stimulează granulocitele chiar la administrare perorală în doze de 0,75 mg/kg corp/zi. În aceeași categorie de substanțe semnificativ imunomodulatoare intră și podofilotoxina și derivații săi (vezi *Podophylli rhizoma*).

O altă substanță lignanică, izolată pentru prima dată din *Eleutherococcus senticosus* Maximowicz, denumită eleuterozida E, regăsită apoi și în vișc, unde însoțește siringarezinolul, acționează, ca și acesta din urmă, imunostimulator.



Nu de mult a fost pusă în evidență o nouă clasă de substanțe, îndeosebi din cele 33 specii aparținând genului *Gnetum* (*Gnetaceae*) și denumite gnetine. Amintim, de asemenea, resveratrolul, existent în specii de *Pinaceae*, dar și în angiosperme din familiile *Leguminosae*, *Fabaceae*, *Myrtaceae*, *Vitaceae*, *Moraceae*, *Liliaceae*, compus întovărășit la ultimile două familii și de oxiresveratrol. Oligomeri dihidrobenzo-furanoi-

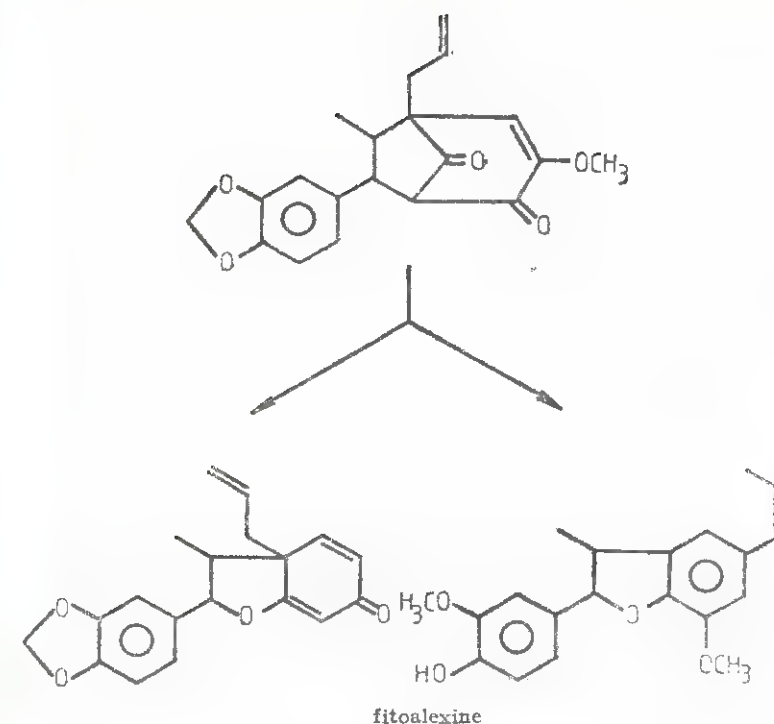


dici sînt constituenți ai *Dipterocarpaceae*-lor, la fel ca și fitoalexinele din *Vitaceae*. Toate aceste substanțe reprezentate mai sus au fost catalogate ca structuri nelignanice.

Tot ca structuri nelignanice sînt considerați și derivații din seria austrobailignanului, guaiacina, veraguensina (stereoizomer al guaiacinei) și saururnetina din *Saururus cernuus*.

În cele ce urmează însă ne vom referi numai la produse cu conținut în lignane de tip conidendrină. În speță de tip podofilotoxină.

Să amintim că, în afara speciilor de *Podophyllum*, podofilotoxina a fost identificată și în lemnul unor conifere, ca diverse pinacee sau specii de *Juniperus*. De asemenea, în unele specii de *Polygala*.



5.1. *Podophylli rhizoma*

Sub această denumire se înțeleg rizoamele plantei *Podophyllum peltatum* L., din familia *Berberidaceae*, plantă originară din America de Nord. Este răspîdită prin pădurile umede și umbroase din statele Virginia și Carolina, sau din statele canadiene Quebec și Ontario.

Produsul a fost cunoscut de mult timp, ca remediu popular al amerindienilor, cu acțiune emetică și antihelmintică. Mai apoi a fost folosit și în medicina cultă ca purgativ și colagog. Este mult cultivată.

Podophyllum peltatum L., este o plantă perenă, cu rizomi orizontali, cilindrici, noduroși, tulpinile, înalte de pînă la 30 cm, au cîte două frunze opuse, palmat lobate și o singură floare albă, pe tipul 3. Fructul este o bacă ovoidă de culoare galbenă.

Obținerea produsului. Recoltarea rizomilor are loc, de regulă, toamna. Se smulge planta din pămînt, sistemul radicular fiind destul de puțin îngropat în sol, se taie rizomul de la colet, se curăță de rădăcini și apoi se secționează în bucăți ca cca 10 cm lungime. Se spală de pămînt și se usucă.

Caractere macroscopice. Se prezintă sub formă de fragmente inegale, netede, cilindrice sau puțin aplatizate, drepte sau ușor recurbate, cu un capăt mai voluminos. Din loc în loc prezintă noduri proeminente, plate.

La partea superioară posedă o cicatrice crateriformă, care este urma tije aeriene. De asemenea, la noduri se pot observa cicatricile radiclelor. Ruptura este netedă, făinoasă.

Au o culoare cenușie, brună sau roșcată, sînt groase de 5—8 mm și lungi de 10—15 cm. Posedă gust amar, iar mirosul este slab.

Caractere microscopice. Examinarea unei secțiuni transversale, de la exterior la interior, lasă să se observe următoarea succesiune de țesuturi: după un suber destul de subțire, urmează un parenchim cortical, format din celule rotunjite sau poligonale, ce conțin numeroase granule de amidon și druze de oxalat de calciu. Urmează o zonă centrală, formată din fascicule libero-lemnoase, de formă ovală, înconjurate de un periciclu colenchimatos, fascicule separate prin raze medulare largi care fac legătura cu măduva din centrul secțiunii.

În prezent, produsul vegetal ca atare nu mai este utilizat, deoarece, în scopuri terapeutice, se folosește numai produsul rezinos obținut prin extracție și denumit podofilină.

PODOPHYLLIUM (Podofilina)

Reprezintă substanța cu aspect rezinos care se obține prin extracție din rizoamele plantei *Podophyllum peltatum* L.

Prepararea rezinei. Produsul vegetal pulverizat se extrage, la cald, cu alcool, dar mai bine prin percolare la temperatura obișnuită. Soluția extractivă este concentrată sub presiune redusă pînă la consistență sirupoasă și apoi turnată într-un amestec de apă-acid clorhidric 1% răcit la 10°C. Precipitatul care se depune se spală în două reprize cu apă rece, se centrifughează și se usucă la o temperatură care nu trebuie să treacă de 30°C. Se pulverizează.

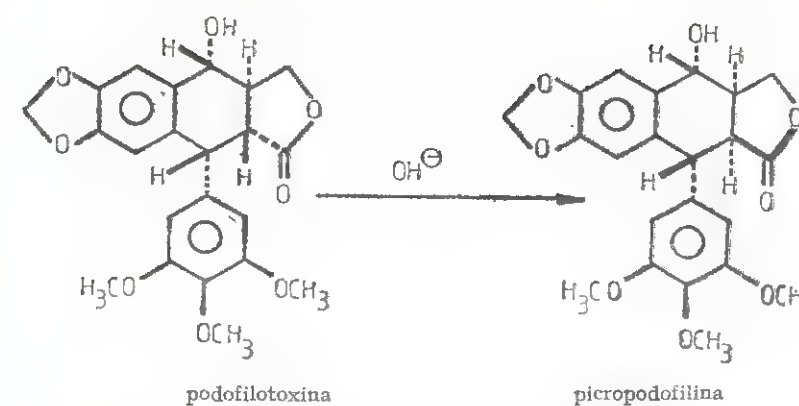
Conținutul rizomului în rezină este de 4—5%, pe cînd speciile asiatice pot conține pînă la 18% podofilină.

Caractere macroscopice. Pulbere amorfă de culoare galben deschis în galben verzuie, pînă la brun deschis, cu aspect strălucitor sau mat. Gustul este puternic amar, iar mirosul particular, îl amintește pe cel de li cviriție.

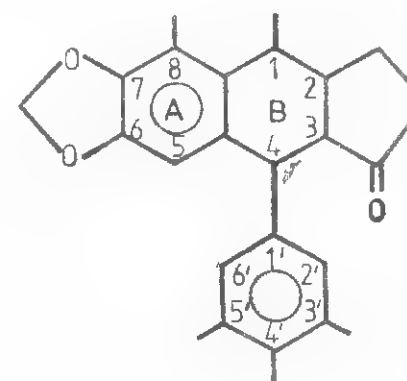
Este solubilă în apă fierbinte pînă la 80%, din care reprecipită prin răcire. În alcool de 90° se dizolvă 1/10 părți, pe cînd în solvenții organici nepolari (eter, cloroform, sulfură de carbon) este numai parțial solubilă.

Compoziția chimică. Podofilina conține pînă la 40% rezină de natură lignanică care constituie și principiul activ al produsului. Componentul principal al acestei rezine este podofilotoxina, rezinol lactonic cu structură lignanică. Se găsește în cantitatea cea mai mare, raportat la podofilină.

Ciclu lactonic se găsește în poziție trans față de ciclu B, în structura podofilotoxinei. În prezența alcaliilor, a acetatului de sodiu, piridinei sau amoniacului, podofilotoxina suferă o epimerizare la C₃, trecînd în forma cis, stabilă, a lactonei, dar noul stereoizomer, picropodofilina, ca substanță este mai puțin activă decît podofilotoxina.



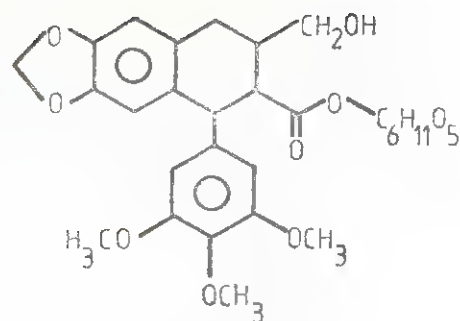
În podofilină au mai fost găsiți, în cantitate mai mare sau mai mică, și alți componenți (tabelul 35):



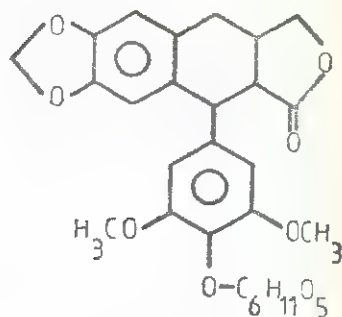
TABELUL 35

	1	2	3	8 ciclu B	3'	4'	5'
Podofilotoxina	OH	lactona		H sat.	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃
Picropodofilina				H „	OCH ₃	OH	OCH ₃
Desmetilpodofilotoxina	OH	„		H „	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃
Desoxipodofilotoxina	H	„		H „	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃
(antricina, silicicolina)	OH	„		H aromat	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃
Dehidropodofilotoxina	H	„		OH sat.	OCH ₃	OH	OCH ₃
α-Peltatina	H	„		OH „	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃
β-Peltatina	H	„					

În specia *Podophyllum peltatum* a mai fost pusă în evidență existența compusului denumit lignanul J, o desoxi-podofilotoxină cu lactona deschisă datorită glicozilării, pe cînd în *P. emodi* există lignanul H glicozidat la C₆.



lignan J



lignan H

În podofilină, cea mai bine reprezentată cantitativ este podofilotoxina, aproximativ 20%, α -peltatina până la 13%, pe când β -peltatina nu trece de 5%.

Dacă în rizom, toate aceste substanțe se găsesc sub formă glicozidată, la oxidrilul din C_1 sau C_8 , în podofilină ele nu ajung decât sub formă de agliconi, ca urmare a tratamentului cu acid clorhidric, din timpul preparării.

În podofilină mai este conținută o fracțiune rezinoasă cu structură încă necunoscută, denumită podofilol sau podofilorezină.

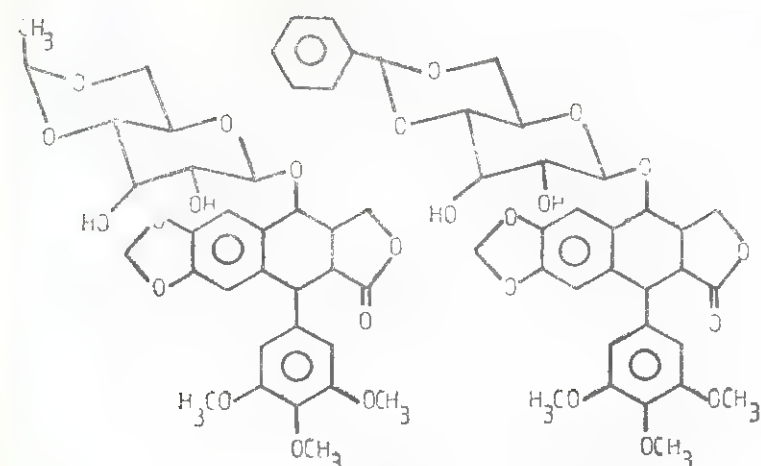
Prin cromatografie pe strat subțire, au mai fost identificați kemperolul și cvercetolul, până la 5%. De asemenea, un ulei volatil care determină mirosul podofilinei, și o cantitate de ceară.

De o mare importanță pentru terapeutică a fost studiul glicozidelor derivaților podofilinici. Să amintim că Stoll și colaboratorii săi au pus în evidență existența 1- β -D-podofilotoxin-glucozida, pe când Wartburg, Angliker și Renz (1957) identificaseră 4'-desmetil- β -D-podofilotoxin-glucozida și α - și β -peltatin- β -D-glucozidele.

Deoarece podofilotoxina nu poate fi utilizată ca agent antitumoral chemoterapic, datorită toxicității și insolubilității sale, s-a încercat modificarea și corectarea proprietăților sale pe cale de semisinteză. Pentru o mai ușoară solubilizare a sa s-a recurs la glicozidare. Din păcate, produsul de semisinteză astfel obținut, se elimină foarte repede din organism, prin urină. Pentru compensarea acestui dezavantaj, parte din oxidrilul glucozei au fost blocați sub formă de benziliden, etiliden sau teniliden, iar după desfacerea ciclului lactonic, gruparea carboxil a fost transformată în etilhidrazidă. Au rezultat substanțe noi, principii active ale unor preparate anticanceroase (fig. 267).

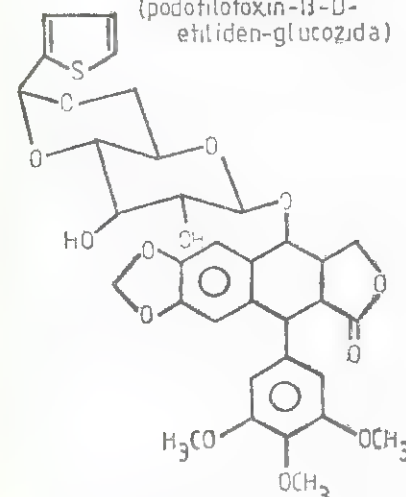
Au mai fost obținute și alte combinații semisintetice ale podofilotoxinei, în terapeutică au intrat însă numai cele de mai sus.

În medicina tradițională indiană este utilizată specia *Podophyllum emodi* Wall, originară, geografic, din India, Nepal, Tibet, Afganistan, intrată în uzul farmaceutic ca *Podophylli indici rhizoma*, sau varietățile sale *P. hexandrum* Royle și *P. sikkimensis* Chatterjee. Podofilina extrasă din probusul vegetal indian conține până la 50% podofilotoxină, din care motiv a devenit principala materie primă pentru obținerea industrială a podofilotoxinei. În schimb, este lipsită de peltatine.

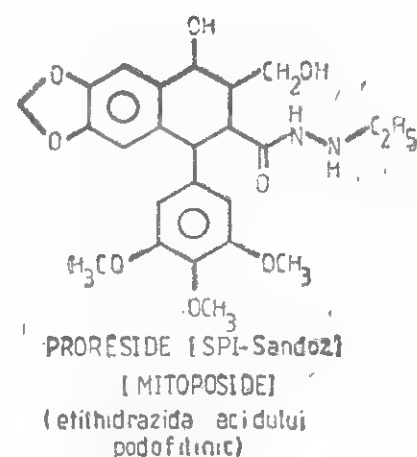


ETOPOSIDE [VP 16-213]
(podofilotoxin- β -D-
etiliden-glucozida)

PRORESIDE [SPG-Sandoz]
(podofilotoxin- β -D-benziliden-
glucozida)



TENIPOSIDE [VM 26]
(podofilotoxin- β -D-
tiofen-glucozida)



PRORESIDE [SPI-Sandoz]
[MITOPOSIDE]
(etilhidrazida acidului
podofilinic)

Fig. 267 - Produși de semisinteză ai podofilotoxinei

Reacții de identificare. Soluția alcoolică tratată cu acid sulfuric, dă o colorație galbenă sau galeben verzuie, pe când cu clorura ferică se produce o colorație verde închis care, în lumină reflectată, apare neagră.

Podofilina nu trebuie să prezinte, în amestec, extracte din alte plante, sau rezină din alte specii de *Podophyllum*, care se recunosc prin colorația roșie-portocalie, pe care o dau cu acidul sulfuric.

Pentru diferențierea celor două specii de *Podophyllum*, eficientă s-a dovedit reacția Wallis-Goldberg. 0,25 g pulbere sau fragmente de rizomi, se macerează 10 minute în 5 ml alcool de 90°. Se filtrează și se adaugă filtratului 0,5 ml soluție apoasă 5% de acetat de cupru. Extractul de *P. peltatum* dă o colorație verde clar, pe când cu *P. emodi* se obține un precipitat brun (A. Denoël, 1958).

Determinarea cantitativă. Conform FR-VIII se prevede determinarea gravimetrică care constă în extracția cu cloroform a podofilotoxinei, precipitarea în eter de petrol urmată de filtrare, uscare la 70°C și cântărire. Conform farmacopeei, podofilina trebuie să conțină, cel puțin, 40% podofilotoxină, ceea ce constituie o eroare de exprimare. Deoarece în eterul de petrol precipită totalitatea substanțelor lignanice, nu numai podofilotoxina, exprimarea din farmacopee trebuie modificată, în sensul „cel puțin 40% derivați lignanici”.

Acțiune și întrebuințări. Este un purgativ drastic, iar în doze de 0,01–0,05 g, colagog. Activitatea terapeutică este dată de integritatea inelului lactonic și de configurația trans. Așa cum s-a arătat, schimbarea configurației trans în cis, ca urmare a acțiunii alcaliilor, rezultă, datorită epimerizării, picropodofilina, inactivă (O. Rütiman, H. Flück, 1964).

Dintre derivații podofilo-lignanici descriși, cel mai activ este β -peltatina, însă s-a dovedit că mai există și fracțiuni nelignanice cu acțiune laxativă. Deoarece la administrare, atât pentru acțiunea laxativă cât și colagogă, produsul provoacă colici, se asociază cu extract de beladonă.

A mai fost descoperită și acțiunea necrozantă a podofilinei, pentru care lucru a fost utilizată în vederea cauterizării papilelor genitale externe și a vegetațiilor veneriene (*Condylomata acuminata*), dar nu este activă față de verucile obișnuite (*Verruca vulgaris*).

Studii amănunțite au arătat că astfel de produși naturali, cu acțiune necrozantă asupra țesuturilor, sînt dotați cu marcante proprietăți antimitotice, de genul celor exercitate de razele X. De aici s-a dat denumirea de acțiune radiomimetică.

În contact cu pielea, podofilotoxina îndeosebi, inhibă mitoză celulelor epiteliale, mai ales a celor de origine canceroasă. Leziunile specifice, cu apariția așa-numitelor „podophyllini cells”, se pot produce atât sub acțiunea podofilinei, ca și a azotiperitei și colchicinei și se întâlnesc numai în stratul bazal și cel mai puțin profund, al reticulului lui Malpighi.

Acest fapt, a făcut să fie preparate o serie de specialități, pe bază de podofilotoxină, sau derivați de semisinteză ai acestuia, utilizate drept citostatice în terapeutică (vezi compoziția chimică) și care, ca și cleistanina, acționează ca stimulente ale formării granulocitelor.

Datorită importanței crescînde a podofilotoxinei și derivaților săi, s-a impus găsirea unei tehnici de identificare a sa, în extractele vegetale provenite de la specii încă prea puține studiate sub acest aspect. Astfel, s-a pus la punct un procedeu de determinare și preparare cantitativă din extractele vegetale, printr-o tehnică cromatografică în fază lichidă (HPLC), reversibilă, ce poate fi utilizată și pentru stabilirea calităților antitumorale ale plantelor nestudiate încă sub aspectul conținutului în podofilo-lignane.

Un extract apos de *Podophyllum peltatum* s-a dovedit a fi activ față de virusul T-hepatic, datorită, îndeosebi, conținutului în podofilotoxină. β -Peltatina și desoxi-podofilotoxina au acțiune antivirală mai scăzută, în timp ce α -peltatina și picropodofilina sînt lipsite de activitate antivirală.

O astfel de activitate se bazează pe capacitatea podofilotoxinei de a dezorganiza microtubulii, prin fixarea tubulinei, ca subunitate a microtubulilor. Potențialul terapeutic antiviral este totuși limitat, avînd în vedere marea toxicitate a acestor compuși lignanici.

Dintre derivații de semisinteză ai podofilotoxinei remarcăm, în primul rînd, importanța tenopozidei și a etopozidei.

Tenopozida (VM-26) se utilizează în tratamentul antitumoral în doze standard de 70–120 mg, timp de trei săptămîni. Determină mielosupresie moderată, la unii pacienți sînt însă necesare doze mai mari pentru un efect notabil, dar în astfel de cazuri apar reacții adverse hematologice și dermatologice.

Tenopozida este eficientă în carcinom ovarian, limfosarcom, adenocarcinoame uterine, pulmonare sau de origine necunoscută, în melanoame, carcinoame mamare sau de colon.

Spre deosebire de tenopozidă, etopozida (VP-16-213) poate fi administrată în doze mult mai mari. Este eficientă, cu bune rezultate, în mielomul multiplu refractar.

Experiența clinică a arătat că preparatele rezultate din condiționarea derivaților de semisinteză sînt eficiente, cu precădere, în tratamentul neoplasmului esofagian, metastaze pulmonare și osoase, în carcinomul mamar. Nu au dat rezultate în tratamentul afecțiunilor maligne din seria leucocitară (M. H. Chatard, 1959; F. Wilson, 1962; S. Neukomm, M. Trex, 1962; Tsung-Ming-Chang, 1962).

Ca urmare a toxicității reduse, tratamentul cu PRORESID, SP-G și SP-I, poate fi asociat cu radioterapie, ceea ce conduce la rezultate certe. Un astfel de tratament este indicat, în special, în neoplasmul aparatului respirator, de laringe, de esofag, în sarcoame ale țesuturilor moi etc., în care radioterapia singură nu dă rezultate mulțumitoare. De asemenea, este indicat în tratamentul tumorilor primare inoperabile și iradiate.

Podofilina s-a mai dovedit a avea o acțiune antimicrobiană asupra unui mare număr de germeni, precum și acțiune antimicotică. A fost utilizată clinic în tratamentul unor dermatoze și exeme, îndeosebi neurodermice.

Se administrează ca tinctură, extract fluid, poțiuni colagogă, tampon vaginali îmbibate cu soluție în ulei de parafină, unguente, badijonaje.

Formele glicozidice s-au dovedit mai active decît agliconii lor, iar aceștia mai activi decît rezina totală. În doze de 0,25 g conduce la accidente grave și chiar mortale.

Se conservă la separanda.

În specia *Euphorbia amygdaloides* L., a fost pusă în evidență existența podofilotoxinei, extractele din această plantă avînd activitate antitumorală față de Sarcom-180 și carcinom Ehrlich (Sokoloff, 1968).

Bibliografie

1. GRIGORESCU EM., CIULEI I., STĂNESCU U. — Index Fitoterapeutic, Ed. Medicală, București, 1986.
2. CAVÉ A. — "Methodology of research on medicinal plants" in Advances in Medicinal Phytochemistry. Ed. D. Barton & W. D. Ollis, John Libbey & Comp., London, 1986.
3. HÄNSEL R. — Pharmazeutische Biologie, Spezieller Teil, Springer Vlg., Berlin-Heidelberg-New York, 1980.
4. CIULEI I., ALBULESCU D., REPTA M., PALADE M. — Farmacognozie, Ed. IMF — București, vol. II, 1980.
5. GAIȚĂ G. — Teză doct., Ed. IMF—Iasi, 1974.

5.2. Bardanae radix

Reprezintă rădăcinile speciei *Arctium lappa*, L. din familia *Compositae*, denumită popular brusture, lipan, scaiul oii. Se mai folosesc și speciile *A. minus* (Hill.) Bernh., *A. tomentosum* Mill, iar în țările vesteuropene, *A. majus* Bernh.

Planta, foarte comună și cunoscută prin inflorescențele sale globuloase, prevăzute cu bractee ce se termină printr-un apendice ascuțit și încovoiat la vîrf, astfel că se agață cu ușurință de haine și de lîna oilor, sau blana altor animale, produce o rădăcină dezvoltată, de culoare negricioasă și cu suprafața rugoasă. În produsul condiționat, fragmentele prea groase sînt despicate longitudinal, la interior fiind albicioase și spongioase.

Compoziție chimică. Rădăcinile conțin inulină, săruri de potasiu, ulei volatil și substanțe cu acțiune antimicrobiană. De asemenea, acid cafeic, acizi palmitic și stearic, sitosterol și stigmasterol.

Din frunze a fost izolată glicozida unei lignane, arctiozida, iar din semințe alte două lignane, lappaol A și B (I. Akitami și col. 1976), dar nu este exclus ca substanțele antimicrobiene din rădăcini să fie aceleași, sau derivați de ai lor.

În 1977, aceiași autori japonezi, au izolat și derivații lignanici C, D și E.

Rădăcina de brusture mai conține principii hormonale și fitohemaglutinante (T. Kimura, 1976; H. Yoshida și col., 1977), pe cînd frunzele conțin sescviterpena lactonică arctiopierina, cu acțiune antibacteriană și antifungică. (Fig. 268).

Acțiune și întrebuințări. Prezintă acțiune diuretică și sudorifică, fapt pentru care este utilizată în tratamentul meladiilor renale și cutanate. I se mai atribuie o acțiune de stimulare a funcțiilor hepato-biliare. Cît despre acțiunea hipoglicemiantă, destul de slabă de altfel, se consideră a se datora prezenței vitaminelor din complexul B (Benigni, Capra, Cattorini, 1962).

Acțiunea antitumorală este posibil a se datora arctiogenolului, agliconul arctiozidei.

Este mult utilizată în medicina tradițională, îndeosebi ca diuretic și vulnerar.

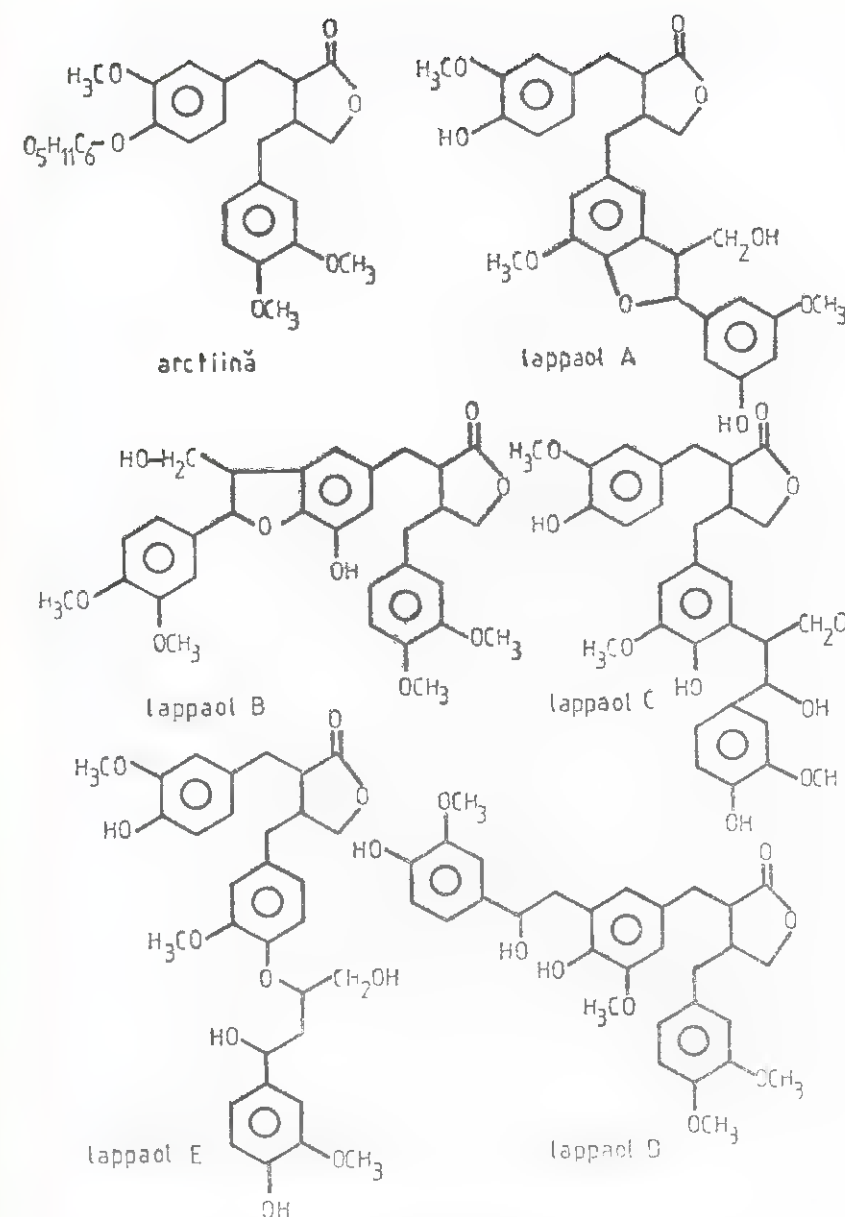


Fig. 268 — Structurile compuşilor lignanici din *Arctium lappa*

Bibliografie

1. GRIGORESCU EM., CIULEI I., STĂNESCU U. — Index fitoterapeutic, Ed. Medicală, București, 1986.
2. POPESCU H. — Remusculele în flora României, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1984.

6. FLAVONOIDE

6.1. Flavone și derivați

Flavonoidele reprezintă un grup de substanțe naturale, de origine vegetală, derivați ai benzopiranului avînd un radical fenil, substituit în poziția 2, și constituind o parte din pigmenții colorați din flori și fructe.

Pentru unele proprietăți fizico-chimice și fiziologice sînt incluse în clasa polifenolilor vegetali, însă, datorită proprietăților specifice, îndeosebi farmacodinamice, alcătuiesc în farmacognozie un grup aparte.

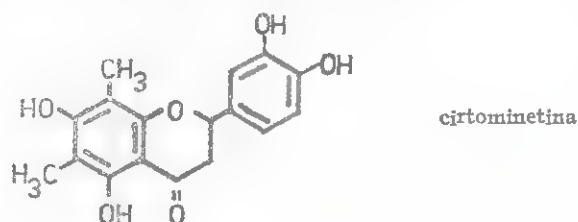
Răspîndirea. Flavonoidele sînt substanțe foarte răspîndite. Aproape nu există reprezentanți ai regnului vegetal, din despărțămintele superioare ale acestuia, care să nu conțină constituenți din grupa flavonoidelor. Deși, la început, cercetările cele mai numeroase, din punct de vedere al conținutului în substanțe flavonoide, s-au efectuat numai asupra plantelor din flora europeană și din insulele japoneze, în ultimii ani se constată o extindere largă a acestor cercetări, pentru flora din toate zonele globului. Se întreprind cercetări sistematice, pe zone geografice, sau pe unități taxonomice.

Pînă în prezent, au fost identificate peste 500 flavonoide naturale, existente mai ales ca glicozide, din numeroase familii și specii vegetale, iar numărul lor este în continuă creștere.

Astfel, au fost identificate numeroase substanțe flavonice numai în speciile genului *Prunus*, în 32 specii, sau în 98 specii de *Citrus*.

Dintre plantele inferioare, numai la cîteva au fost identificate astfel de compuși (la *Chlamidomonas* și la cîteva ciuperci dintre fungii imperfecti).

Ele abundă în cele superioare, în criptogame vasculare și mai ales la *Dicotyledonatae*. Mușchii au fost mai puțin studiați, sub acest aspect, însă pteridofitele și mai ales filicinele sînt cunoscute de acum ca producătoare de flavonoide, îndeosebi a C-metil flavonoidelor, cum este cirtominetina din ferigi.



Dacă se trece pe scara filogenetică, de la *Pteridofitae* la plantele cu semințe, apar și complicații ale structurii flavonoidelor, gimnospermele remarcîndu-se prin prezența biflavonoidelor. Prin structura lor deosebită unele flavonoide se prezintă ca taxonspecifice, folosite drept caractere biochimice în sistematica vegetală.

Și în regnul animal sînt prezente flavonoidele, dar se consideră că ele provin din regnul vegetal, fiind aduse prin alimentație. Cvercetolul, ca și alte flavone sau flavonoli, au fost identificați în polenul de pe aripile fluturilor, în unele larve, dar mai ales în propolis.

Familiiile cele mai bogate în flavonoide sînt: *Amentaceae*, *Urticaceae*, *Euphorbiaceae*, *Ericaceae*, *Compositae*, *Polygonaceae*, *Cariophyllaceae*, *Cruciiferae*, *Apocynaceae*, *Malvaceae*, *Sterculiaceae*, *Rubiaceae*, *Scrophulariaceae*, *Leguminosae*, *Rosaceae*, *Umbelliferae*, *Verbenaceae*, *Rutaceae*, *Myrtaceae*, *Iridaceae*, *Amarantaceae*. Au fost identificate numeroase substanțe flavonice și la *Cactaceae* (Burret și col., J. Nat. Prod. 45(6), 1982, 687).

O aceeași substanță se poate întîlni la mai multe familii, sau poate fi specifică unei singure specii.

La rîndul său, o plantă poate să conțină una sau mai multe substanțe flavonoide.

Toate organele, dar mai ales cele tinere și în special epidermele, frunzele tinere, mugurii, bobocii sau florile abia deschise, sînt mai bogate în flavone (R. K. Aliev, 1964).

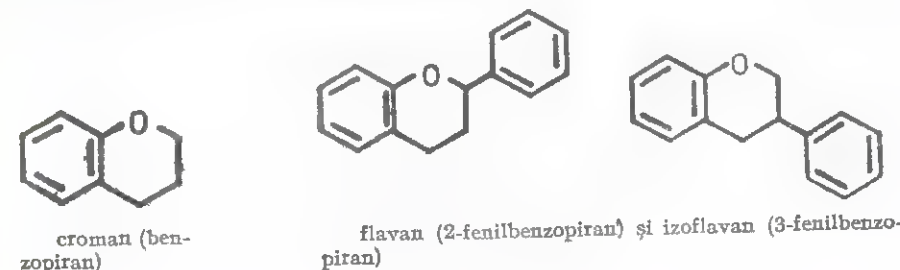
În celule ele se găsesc de obicei dizolvate în suc vacuolar, iar prin uscarea, sînt adsorbite pe pereții membranei celulare.

Biogeneza. La capitolul „Biosinteza principiilor active în plantele medicinale”, la subcapitolul „Biosinteza compușilor cu structură flavonoidică” a fost tratată pe larg această problemă.

Mai amintim că cercetările întreprinse în această direcție au pus în evidență mecanismele de acțiune și sistemele enzimatică, verificate la un număr mai mare de specii vegetale, ceea ce face ca această cale de biosinteză a substanțelor flavonoide să fie una din cele mai bine puse la punct.

Structura. Caracteristica structurală a flavonoidelor, așa cum s-a văzut, constă în prezența în molecula lor a nucleului benzopiranic substituit.

Benzopiranul (cromanul) substituit cu fenil în poziția 2 (flavan) se găsește în structura mării majorități a flavonoidelor. Dacă substituția se face în 3, ea va genera seria izoflavonelor.



Între diferiții compuși care alcătuiesc grupa flavonoidelor există o legătură structurală strânsă, deosebirea între ei fiind în funcție de gradul de oxidare al ciclului piranic. Fiecare grad de oxidare generează o serie de compuși flavonici.

Considerând ca precursori ai flavonoidelor calcone (vezi schema de biosinteză), se pot reprezenta diferiții compuși flavonoidici, capi de serie, după gradul diferit de oxidare al ciclului piranic, într-o schemă care să evidențieze interrelațiile dintre acești compuși (vezi figura 269).

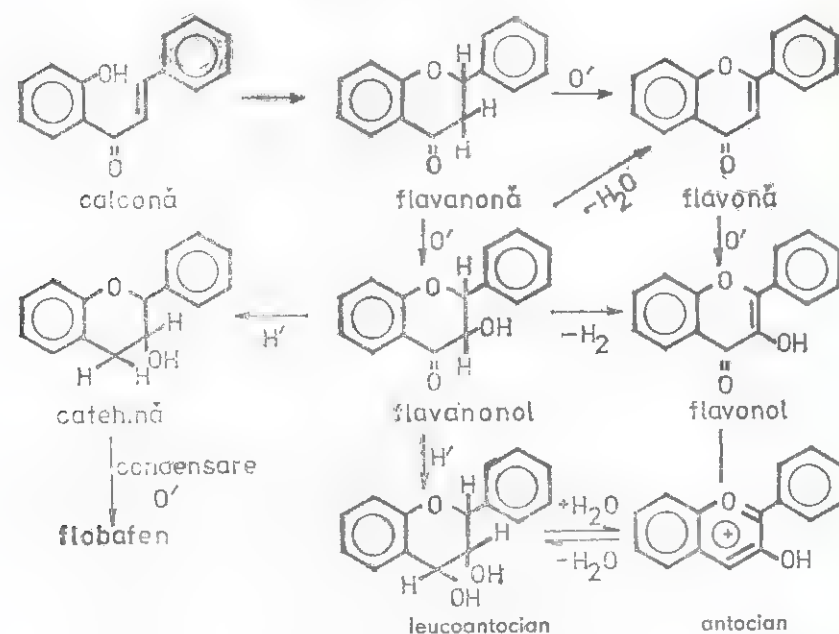


Fig. 269 — Interacțiile dintre compușii flavonici în funcție de gradul de oxidare al ciclului piranic

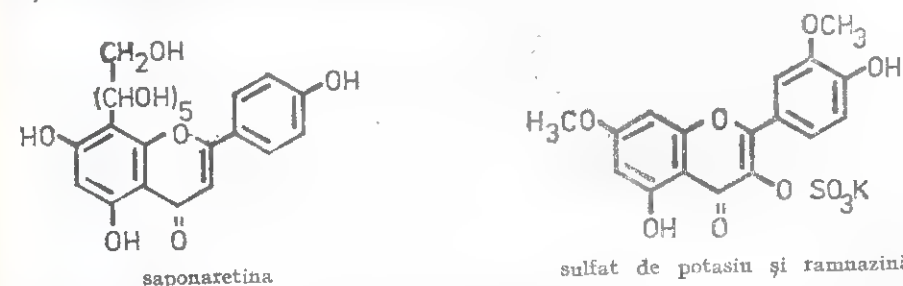
Aproape toate flavonoidele au substituiți oxidrili în pozițiile 5 și 7, cu caracter de oxidrili alcoolici și care își justifică prezența prin originea lor biogenetică, din radicalii CO ai acetilcoenzimei A. Cele mai multe dintre combinații posedă un oxidril în poziția 3, provenit din acidul fosfoenol-piruvic și care este dotat cu unele proprietăți speciale. De asemenea, mai pot exista un număr variabil de oxidrili fenolici, grefați pe nucleul fenilic substituit.

Toți acești oxidrili pot fi metoxilați, iar unii din ei, glicozidați. De la același compus poate lua naștere, astfel, mai multe glicozide, după poziția și numărul oxidrililor glicozidați, sau după numărul și natura ozelor cuplate la același oxidril. Glicozidarea are loc îndeosebi la oxidrilul din poziția 3, dar pot fi glicozidați, tot atât de bine și ceilalți oxidrili. Cel mai rar, această legătură se produce la oxidrilul din 5.

Aceste glicozide (glicozide adevărate), mai poartă denumirea de O-glicozide.

Dacă în poziția 3 nu există substituit un oxidril, atunci glicozidarea are loc în poziția 7, de predilecție, sau la unul din oxidrilii fenilului, substituit în 2. Cel mai frecvent în poziția 4'. Glicozidările la oxidrilul din 5 sînt foarte rare. Există unele substanțe flavonice care nu au nici un substituent în ciclul fenilic de la C_2 , așa cum sînt crizolul și tectocrizolul. Astfel de substanțe le găsim mai frecvent în materii rezinoase sau puternic lipofile (propolis, rezine, material cuticular sau suberos).

Au fost descoperite însă o serie de flavonozide a căror hidroliză a fost greu de efectuat, în condițiile de lucru obișnuite pentru hidroliza glicozidelor, în general. La o analiză mai atentă, s-a dovedit că legătura dintre oză și aglicon era stabilită între atomii de carbon, deci nu era o legătură, de eter. O astfel de legătură a fost denumită legătură glicozilică, iar combinațiile respective, C-glicozide (vezi capitolul heterozide, I. Hörhammere 1962). Exemplu saponaretina din frunzele de *Saponaria officinalis*.

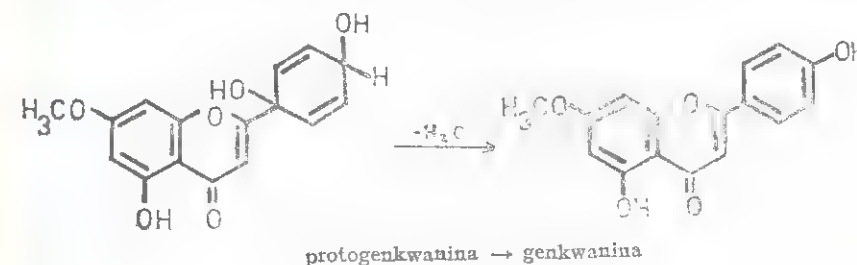


Oxidrilul din 3, la care se face de regulă glicozidarea, poate fi la rîndul său esterificat chiar cu un acid anorganic, ca acidul sulfuric, întîlnit în structura bisulfatului de potasiu și ramnazină, din *Herba Polygoni hydro-piperis*.

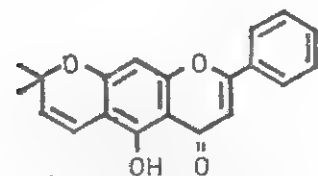
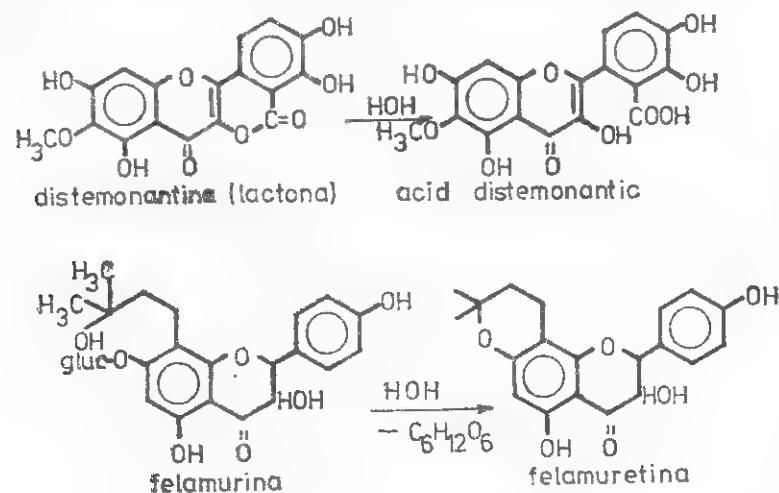
Complicări ale nucleului flavonoidic se pot produce și prin lactonizarea sau prin eterificarea a doi oxidrili de pe aceeași moleculă, conducînd la structuri ca cele ale distemonantinei, din *Distemonanthus benthamianus* sau a felamuretinei, din *Felodendron amurense*.

Dacă felamuretina este o 7,8-piranoflavonă, se cunosc în prezent și 6,7-pirano-flavone, așa cum este izopongoflavona, izolată din specii de *Tephrosia* (Camel și col., 1980).

Un nou tip de structură flavonoidică naturală a fost pusă în evidență în 1980 de Hauteville M., Chopin J. și Schuler L., cînd din tulpinile fertile ale cozii calului (*Equisetum arvense*) au izolat glicozida protogenkwanine. Aceasta [2-(4-β-D-glucosiloxi-1-hidroxi-2,5-ciclohexadienil)-5-hidroxi-7-me-



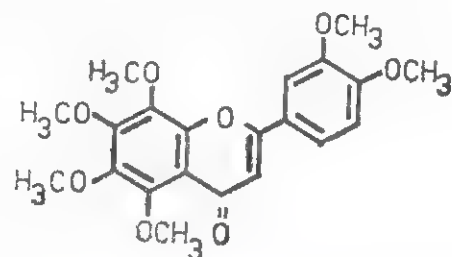
toxi-cromena], ca și agliconul său, genkwanina, conțin grefat la C₁ al ciclului fenilic substituit, un oxidril angular foarte caracteristic. Acesta se poate elimina sub forma unei molecule de apă pentru a trece în genkwanină (P. W. Austin, T. R. Seshadri, M. S. Sood, 1969).



izopongaflavona

Fi. 270 — Tipuri de flavone cu nucleu obținute prin lactonizare sau esterificare

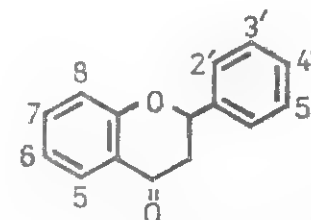
În ultimii ani, din unele fracțiuni lipidice ale plantelor, ca uleiul volatil din glandele pericarpului citricelor, din uleiul semințelor speciilor de *Vitex*, sau din ceara epidermică de pe frunzele speciilor de *Eucalyptus*, au fost izolate flavonoide cu caracter foarte lipofil. Aceste proprietăți se datoresc, îndeosebi, metoxilării avansate a oxidrililor, ca în cazul nobiletinei din *Citrus nobilis*.



nobiletina

Pentru a ilustra și mai bine structura flavonelor, cu o răspândire mai largă în regnul vegetal, redăm în tabelul 36 un număr de agliconi clasificați după numărul și natura substituenților grefați pe nucleul 2-fenilbenzopiranic.

TABELUL 36



Denumirea	Poziția și natura substituenților								
	3	5	6	7	8	2'	3'	4'	5'
Crizol	—	OH	—	OH	—	—	—	—	—
Tectocrizol	—	OH	—	OCH ₃	—	—	—	—	—
Carbanzol	—	—	—	OH	—	—	—	OH	—
Galangina	OH	OH	—	OH	—	—	—	—	—
Apigenol	—	OH	—	OH	—	—	—	OH	—
Wogonina	—	OH	—	OH	OCH ₃	—	—	—	—
Linarigenol	—	OH	—	OH	—	—	—	OCH ₃	—
Kempferol	OH	OH	—	OH	—	—	—	OH	—
Fizetina	OH	—	—	OH	—	—	—	OH	—
Luteolina	—	OH	—	OH	—	—	—	OH	—
Diosmetina	—	OH	—	OH	—	—	—	OCH ₃	—
Ramnocitrina	OH	OH	—	OCH ₃	—	—	—	OH	—
Scutelarina	—	OH	OH	OH	—	—	—	OH	—
Cvercitol	OH	OH	—	OH	—	—	—	OH	—
Morina	OH	OH	—	OH	—	OH	—	OH	—
Robinetina	OH	—	—	OH	—	—	—	OH	—
Ramnetol	OH	OH	—	OCH ₃	—	—	—	OH	—
Izoramnetol	OH	OH	—	OH	—	—	—	OCH ₃	—
Ramnazina	OH	OH	—	OCH ₃	—	—	—	OCH ₃	—
Cvercetagetina	OH	OH	OH	OH	—	—	—	OH	—
Miricetrol	OH	OH	—	OH	—	—	—	OH	OH

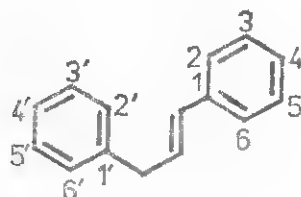
Clasificare. Flavonoidele se subîmpart în mai multe serii de compuși după gradul de oxidare al moleculei. Pe acest considerent se poate întocmi următoarea clasificare:

1. **Calcone.** Deși nu sînt considerate, propriu-zis, flavone, sau chiar flavonoide, deoarece, din punct de vedere biogenetic, reprezintă precursorii direcți ai flavonelor, cu toate că nu sînt derivați ai benzopiranului, le vom considera la acest subcapitol.

Comparativ cu celelalte flavonoide, proporțional, se cunosc mult mai multe calcone, atît ca atare cît și glicozidate. O parte dintre acestea au

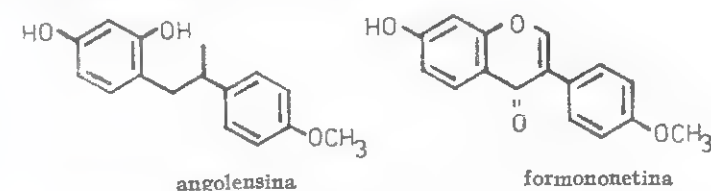
dubla legătură din catena propionică hidrogenată (dihidro-calcone). În tabelul 37 sînt redată cîteva din cele mai cunoscute calcone și calconheterozide, ca și cîteva dihidro-calcone.

TABELUL 37



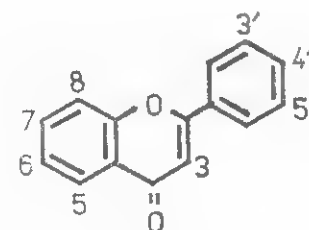
Calcona	Specia	Calcona	Specia
Narigin-calcona (4'-neohesperidozida)		Cartamina 2', 3', 4', 4-tetrahidroxi-6'-ceto- calcona Okanina (2',3',4',3,4- pentahidroxica colina)	<i>Carthamus tinctorius</i>
4'-glucozida; 4'-glucozil-glu- cozida; 4'-glucozil-glucozid- -4-glucozida; 4,4'-diglucozida- izolieviritigenolului	<i>Ulex europaeus</i>	Pedicina (2',4',5'-trime- toxi-3',6'-dihidroxi-calco- na Salipurpozida (Floripurpozida) (2',4',4'-trihidroxi-6'-gli- cozilozi-calcona) Izosalipurpozida (4',6',4'-trihidroxi-2'-glu- cozida-calcone)	<i>Didymocarpus</i>
Izolieviritigenol (2',4,4'-trihi- droxi-calcona)	<i>Glycyrrhiza glabra</i>		<i>Salix sp.</i>
Buteina (2',4',3,4-tetrahidro- xi-calcona)	<i>Butea frondosa</i>		<i>Salix sp.</i> <i>Helichrysum</i>
Cartamona (3',6'-diceto-4,4'- dihidroxi-2'-glucozil-calcona) Xantohumol (2',4',4'-trihidroxi-3'-dimetil- alil-6'-metoxi-calcona)	<i>Carthamus tinctorius</i> <i>Humulus</i> <i>Sophora</i>	Soforadina (2',4',4'-trihidroxi-3',3,5- tri(γ,γ-dimetil-alil-calco- na)	<i>Sophora sp.</i>
Dihidrocalcone			
Floretina (2',4',6',4-tetrahidroxi-dihidro- calcona)	<i>Malus sp.</i>	4'-Glucozil-floretina Asebogenina (2',6',4'-trihidroxi-4'-me- toxi-dihidrocalcona)	<i>Malus trilobata</i> <i>Smilax glycyphylla</i>
Florizina (2'-glucozil-floretina)	<i>Malus sp.</i>		

Ca o curiozitate redăm, mai jos, structura angolensinei. Aceasta, conform alcătuirii sale structurale, poate fi considerată calcona unei izo-flavone corespunzătoare formononetinei.



2. *Flavanonele*. Sînt flavonoide suficient de răspîndite în regnul ve-
getal, îndeosebi prin prisma cercetărilor din ultimii ani. Se găsesc în
natură atît ca agliconi liberi, dar mai ales sub formă glicozidată. În cele
ce urmează redăm cîteva din cele mai reprezentative flavanone, cunoscute
și utilizate în prezent: tabel 38 (după Bohm B.A., 1975).

TABELUL 38



Denumirea	Structura	Originea vegetală
Pinocembrina Alpinetina	5,7-dihidroxi-flavanona 5-metoxi-7-hidroxi-	<i>Pinus sp.</i> <i>Alnus</i> , <i>Alpinia</i> , <i>Eucalyptus</i> , <i>Pi- per</i>
Dihidrowogonina Strobopina Glabranina Licviritigenol Bavachina Butina Eriodictiol	5,7-dihidroxi-8-metoxi- 5,7-dihidroxi-6-metil- 5,7-dihidroxi-8-prenil- 7,4'-dihidroxi- 7,4'-dihidroxi-6-prenil- 7,3',4'-trihidroxi- 5,7,3',4'-tetrahidroxi-	<i>Prunus avium</i> <i>Pinus sp.</i> <i>Glycyrrhiza glabra</i> <i>Glycyrrhiza</i> , <i>Cicer</i> , <i>Dalbergia</i> <i>Psoralea</i> <i>Butea</i> , <i>Mangifera</i> , <i>Acacia</i> <i>Prunus</i> , <i>Eriodictyon</i> , <i>Dahlia</i> , <i>Les- pedeza</i> , <i>Sedum</i>
Hesperitol Verecundina Licviritozida Naringina Izosakuranina Sakuranina Izocartamina	5,7,3'-trihidroxi-4'-metoxi- Pinocembrin-5-glucozida Licviritigenol-4'-glucozida Naringenol-7-neohesperidozida Izosakuranetina-7-rutinozida Sakuranetin-5-glucozida 5,6,7,4'-tetrahidroxi-3-gluco- zil-flavanona Hesperitol-7-rutinozida	<i>Citrus sp.</i> <i>Prunus sp.</i> <i>Glycyrrhiza sp.</i> <i>Citrus</i> , <i>Centaurea</i> <i>Prunus sp.</i> <i>Prunus sp.</i> <i>Carthamus tinctorius</i>
Hesperidozida		<i>Citrus</i> , <i>Xanthoxylum</i>

3. *Flavanonoli*. Sînt derivații 3-hidroxilați ai flavanonelelor, compuși,
de fapt, mai răspîndiți decît flavanonele ca atare și la a căror biosinteză

concură hidroxi-fenil-propionil-CoA. În tabelul 39 sînt redade un număr de exemple de flavanonoli mai cunoscuți.

TABELUL 39

Flavonoli		
Denumirea	Structura	Originea vegetală
Pindsankisina	3, 5, 7-trihidroxi-flavanona-	<i>Pinus, Prunus, Platanus, Tilia</i>
Strobobanksina	3, 5, 7-trihidroxi-6-metil-	<i>Pinus sp.</i>
Alpinona	3, 5-dihidroxi-7-metoxi-	<i>Pinus, Alpinia</i>
Garbanzol	3, 7, 4'-trihidroxi-	<i>Capsella, Cicer</i>
Dihidrokempferol	3, 5, 7, 4'-tetrahidroxi-	<i>Azelaia, Eucalyptus, Citrus, Mo-</i>
(Aromadendrîna)		<i>rus, Prunus, Rhododendron, Tilia</i>
7-Metoxi-aromaden-	trans	<i>Eucalyptus, Eupatorium, Popu-</i>
drîna		<i>lus, Prunus</i>
7-Metoxi-aromanden-	cis	<i>Glycyrrhiza</i>
drîna		
Fustina	3, 7, 3', 4'-tetrahidroxi-	<i>Acacia, Gleditschia, Rhus Plata-</i>
(Dihidrofizetina)		<i>nus, Tilia</i>
Dihidrovercetol	3, 5, 7, 3', 4'-pentahidroxi-	<i>Cytisus, Eucalyptus, Liquidam-</i>
(Taxifolina, Distilina)		<i>bar, Prunus, Rhus</i>
Dihidrovercetol	-7,3'- sau 7, 4'-dimetoxi	<i>Artemisia, Eupatorium</i>
Dihidrorobinetina	3, 7, 3', 4', 5'-pentahidroxi-	<i>Robinia, Gleditschia, Mimosa</i>

4. *Flavone*. Reprezintă prototipul substanțelor flavonoide, ca derivați ai 2-fenil-benzopiranului, cu o dublă legătură în poziția 2—3. Relativ sînt puține flavone cunoscute, ca atare, sub formă de agliconi liberi. Cele mai multe se găsesc sub formă glicozidată. Neexistînd oxidrilul din poziția 3, glicozidarea se produce, de preferință, în poziția 7 cel mai frecvent și adesea în poziția 4' sau 3', cînd la acest ultim carbon există un oxidril disponibil. În poziția 5, glicozidarea se poate produce dar foarte rar.

Un număr de agliconi flavonici, mai bine cunoscuți, sînt redați în tabelul 40, dar au figurat, parte din ei, și în tabelul 1.

TABELUL 40

Flavone (după Venkataraman)		
Denumirea	Structura	Originea vegetală
Primuletina	5-hidroxi-flavona	<i>Primula imperialis</i>
2'-Hidroxi flavona		<i>Primula farina</i>
5-Hidroxi-6-metoxiflavona		<i>Primula sinensis, P. acaulis</i>
7, 4'-dihidroxi-flavona (Gl)		<i>Trifolium repens</i>
		<i>Medicago sativa</i>
3', 4'-Dihidroxiflavona (Gl)		<i>Primula sp.</i>
Acacetol (Gl)	5, 7-dihidroxi-4'-metoxi-	<i>Robinia pseudacacia</i>
Baicalina (Gl)	5, 6, 7-trihidroxi-	<i>Scutellaria, Plantago major</i>
7, 3', 4'-trihidroxi-flavona (Gl)		<i>Trifolium, Medicago</i>
5, 8, 2'-Trihidroxi-flavona		<i>Primula sp.</i>
Scutellareina (Gl)	5, 6, 7, 4'-tetrahidroxi-	<i>Scutellaria sp.</i>
Hispidulina (Dinatina)	5, 7, 4'-trihidroxi-6-metoxi	<i>Ambrosia, Digitalis lanata</i>

Denumirea	Structura	Originea vegetală
Pectolinarigenina (Gl)	5, 7-dihidroxi-6 4'-dimetoxi	<i>Linaria vulgaris</i>
Tricetina (Gl)	5, 7, 3', 4', 5'-pentahidroxi-	<i>Cirsium oleraceum</i>
Nepetina (Gl) (Eupafolina)	5, 7, 3', 4'-tetrahidroxi-6-metoxi-	<i>Lathyrus pratensis,</i>
Jaceozidina (Gl)	5, 7, 4'-trihidroxi-6, 3'-di-	<i>Thuja occidentalis</i>
Cirziliol (Gl)	metoxi-	<i>Rosmarinus officinalis,</i>
Cirzilineol (Gl)	5, 3', 4'-trihidroxi-6, 7-dime-	<i>Nepeta</i>
Sinenzetina	toxi-	<i>Digitalis lanata,</i>
Hipolaetina (Gl)	5, 4'-dihidroxi-6, 7, 3'-tri-	<i>Centaurea jacea</i>
	metoxi-	<i>Salvia officinalis,</i>
	5, 6, 7-3', 4'-pentametoxi-	<i>Cirsium lineare</i>
	5, 7, 8, 3', 4'-pentahidroxi-	<i>Cirsium, Artemisia herba</i>
Onopordina		<i>alba</i>
Tangeretina (Ponkanetina)	5, 7, 3', 4'-tetrahidroxi-8-	<i>Citrus sinensis, C. aurantium</i>
Nobiletina	metoxi-	<i>Hypolaena fastigiata, Juni-</i>
	5, 6, 7, 8, 4'-pentametoxi-	<i>perus macropoda, Onopordon</i>
	5, 6, 7, 8, 3', 4'-hexametoxi-	<i>acanthium, O. montana</i>
		<i>Onopordon acanthium</i>
		<i>Citrus sp.</i>
		<i>Citrus sp.</i>

Flavonele notate cu (Gl) se găsesc în natură atît în stare liberă cît și glicozidată.

5. *Flavonoli*. Cei mai răspîndiți în speciile vegetale sînt flavonoli, cu alte cuvinte 3-hidroxi-flavonele. În tabelul 41 redăm, de asemenea, cîtiva dintre cei mai cunoscuți flavonoli.

TABELUL 41

Lista unor flavonoli mai cunoscuți

Denumirea	Structura	Originea vegetală
Galangina	3, 5, 7-trihidroxiflavona	<i>Alpinia officinarum</i>
5, 7, 4'-Trihidroxi-3-metoxiflavona		<i>Centaurea sp., Populus nigra,</i>
Ramnocitrina	3, 5, 4'-trihidroxi-7-metoxi-	<i>Aesculus, hippocastanum, Cirsium</i>
Kempferida	3, 5, 7-trihidroxi-4'-metoxi-	<i>Rhamnus cathartica, R. frangula,</i>
Ermanina	3, 5, 7-trihidroxi-4'-metoxi-	<i>Aesculus hippocastanum</i>
Cvercetol	5, 7-dihidroxi-3, 4'-dimetoxi-	<i>Alpinia off., Prunus sp., Gos-</i>
Pinocvercetol	3, 5-dihidroxi-7, 4'-dimetoxi-	<i>syptium sp., Betula</i>
Ramnetol	3, 5, 7, 3', 4'-pentahidroxi-	<i>Betula, Aesculus hipp.</i>
	3, 5, 7, 3', 4'-pentahidroxi-6-metil	foarte răspîndit
	3, 5, 3', 4'-tetrahidroxi-7-metoxi-	<i>Pinus sp., Nicotina tabacum</i>
Izoramnetol	3, 5, 7, 4'-tetrahidroxi-3'-metoxi-	<i>Rhamnus cathartica, R. frangula,</i>
		<i>Peumus boldus, Eugenia caryo-</i>
		<i>phyllata, Populus nigra, Thalic-</i>
		<i>trum</i>
		foarte răspîndit

Atît flavonele cît și flavonoli glicozidați, mai poartă denumirea generală de flavonozide.

6. *Catehinele*. Vor fi tratate la capitolul taninuri.

7. *Terpenil-flavonoidele*. Între substanțele flavonoide, au fost identificate în plante combinații lipofile care s-au dovedit a fi substituite cu catene de 5 atomi de carbon, provenite din unități biogenetice hemiterpenice. Această structură conferă substanțelor respective proprietăți puternic lipofile, ceea ce face ca să fie localizate, de obicei, în depozitele lipoidice ale plantelor. Din această cauză se întâlnesc mai mult ca agliconi și foarte rar glicozidate. Exemple de astfel de substanțe sînt menționate în tabelul 42.

TABELUL 42

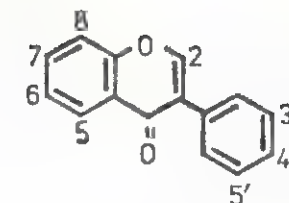
Exemple de terpenil-flavonoide		
Denumirea	Structura	Originea vegetală
3, 5, 7, 4'-Tetrahidroxi-8-prenil-flavona Nor-icaritina	3, 5, 7, 4'-tetrahidroxi-8-(3-hidroxi-izopentenil)-	<i>Sophora angustifolia</i>
Izo-anhidroicaritina	3, 5, 4'-trihidroxi-7-metoxi-8-prenil-	<i>Phyllodendron sp.</i>
Icaritina	3, 5, 7-trihidroxi-4'-metoxi-8-(3-hidroxi-izopentenil)-	<i>Sophora angustifolia</i>
3, 7, 4'-Trijhidroxi-8-(3-hidroxi-izopentenil)- Naringenol-4'-(γ, γ-dimetil-alileter)- Izoxantohumol	3, 5, 7-trihidroxi-4'-metoxi-8-(3-hidroxi-izopentenil)-	<i>Epimedium mecranthum</i>
Izobavachina	7, 4'-dihidroxi-5-metoxi-8-izo-prenil-flavona	<i>Phellodendron amurense</i>
Artocarpina	7, 4'-dihidroxi-8-prenil-flavanona 5, 2', 4'-trihidroxi-7-metoxi-3, 6-bis-(dimetilalil)-flavanona	<i>Selinum vaginatum</i>
		<i>Sophora sp.</i>
		<i>Psoralea sp.</i>
		<i>Arthocarpus integrifolia</i>

(după Gottlieb O.R.)

8. *Izoflavonele*. Spre deosebire de toate celelalte flavonoide, izoflavonele sînt derivați ai 3-fenilbenzopiranului, ceea ce le păstrează în domeniul flavonoidelor ca proprietăți generale, dar au și proprietăți specifice lor. Datorită poziției nucleului fenilic substituit ele pot conduce ușor la închiderea unor noi cicluri, fie pironice în poziția 2—3, fie în poziția 7—8, unde complicarea structurii poate fi încă mai accentuată. În cele ce urmează, prezentăm cîteva exemple de izoflavone precum și produșii lor de complicare a structurii cu apariția unor noi grupuri de substanțe naturale, care devin din zi în zi mai interesante prin proprietățile lor biologice (vezi tabelul 43).

9. *Pterocarpanii* sînt produși de ciclizare ai izoflavonelor în care între C₆, al nucleului fenilic substituit și gruparea cetonică de la C₄ a ciclului piranic, se închide un nou ciclu furanic. Sînt cunoscuți în natură, îndeosebi ca fitoalexine (vezi proprietățile biologice ale izoflavonelor) (tabelul 44) (D. R. Perrin și col., 1972; R. S. Burden și col., 1972).

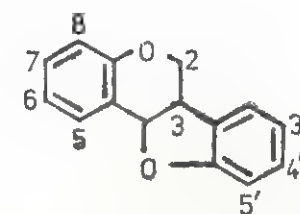
TABELUL 43



Denumirea	Structura	Originea vegetală
Daidzeina Daidzina Formononetina (Biochanina B) Genisteina (Izogenisteina)	7, 4'-dihidroxiizoflavona 7-glucozidadaidzeinei 7-hidroxi-4'-metoxi- 5, 7, 4'-trihidroxi-	<i>Soja hispida</i> <i>Soja hispida</i> <i>Trifolium subterraneum</i> , <i>T. pratense</i> , <i>Cicer arietinum</i> <i>Genista tinctoria</i> , <i>Trifolium subterraneum</i> , <i>T. campestre</i> , <i>T. pratense</i> , <i>T. globosum</i> ass. genisteină <i>Ononis spinosa</i> <i>Sophora japonica</i> <i>Sophora japonica</i> <i>Gleditsia triacanthos</i>
Genistina Ononina Soforicozida Soforabiozida Olmelina Irigenol	7-glucozidagenisteinei formononetin-7-glucozida genistein-4'-glucozida genistein-4'-soforobiozida 5, 7-dihidroxi-4'-metoxi- 5, 7, 3'-trihidroxi-6, 4', 5'-tri-metoxi-	
Iridinozida	7-glucozida-irigenolului	<i>Iris florentina</i> , <i>I. germanica</i> , <i>I. pallida</i>

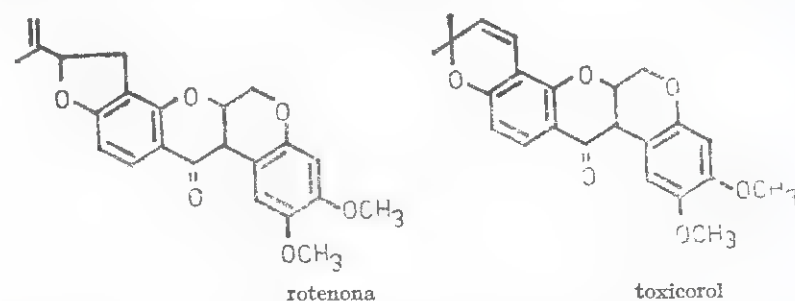
(după Wong E.)

TABELUL 44

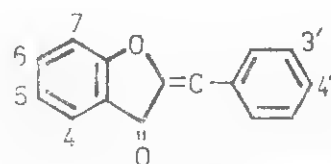


Denumirea	Structura	Originea vegetală
Pizatina	3-hidroxi-7-metoxi-3', 4'-metilendioxi-pterocarpanul	Fasole infestată cu fungi
Fazeolidina Fazeolina	7, 4'-dihidroxi-5'-prenil-7-hidroxi-4', 5'-(dimetil-4,5-en)-piran-	idem idem
6a-Hidroxi-Fazeolina	3, 7-dihidroxi-4', 5'-(dimetil-4,5-en)-piran-	<i>Soja hispida</i>
Maackiaina Medicarpina	7-hidroxi-3', 4'-metilendioxi-7-hidroxi-4'-metoxi-	

10. *Rotenoidae*. Un tip deosebit de izoflavone, cu structuri mult mai complicate, îl reprezintă rotenoidele. Acestea sînt izoflavone cu un ciclu furanic sau piranic în poziția 7-8, de origine hemiterpenică și care mai închid încă un al doilea ciclu piranic între nucleul benzopiranic (flavanic) și fenilul substituit, din poziția 3 (J. A. Moore, S. Eng, 1956). Ca exemple, reprezentăm structurile rotenonei și toxicorolului, substanțe cu acțiune antihelmintică, izolate din speciile de *Derris elliptica* și *D. malaccensis*.



11. *Aurone*. Așa cum s-a arătat la capitolul privind „Biosinteza principiilor active”, aceste substanțe sînt derivați ai benzal-cumaranonei și reprezintă o parte din pigmenții, de culoare galben aurie, ai florilor. Se caracterizează prin structura lor de benzo-furani, spre deosebire de toate celelalte flavonoide, derivați de la benzo-piran. În tabelul 45 sînt trecute cîteva aurone din cele mai bine cunoscute.



Lista auronelor mai binecunoscute

Denumirea	Structura	Originea vegetală
Hispidol-glucozida	6-glucoziloxi-4'-hidroxi-aurona	<i>Glycine maxima</i>
Hispidol	6, 4'-dihidroxi-aurona	
Sulfuretina	6, 3', 4'-trihidroxi-	<i>Bidens, Rhus</i>
Aureuzidina	4, 6, 3', 4'-tetrahidroxi-	<i>Oxalis, Linaria</i>
Aureuzina	4, 3', 4'-trihidroxi-6-glucozida-	<i>Oxalis, Linaria</i>
Bracteina	6, 3', 4', 5'-tetrahidroxi-4-glucozida-	<i>Helichrysum bracteatum</i>

(după Marini Bettolo G.B. și col., 1973)

12. *Antociani*. Deoarece aceste substanțe reprezintă compuși caracteristici și reprezentativi ai regnului vegetal, vor fi prezentați separat, la sfîrșitul capitolului „Flavonoide”.

13. *Biflavonoide*. Un alt grup de flavonoide care, în ultimul timp, par a se afirma tot mai mult pe tărîm terapeutic, este cel al biflavonoidelor. În lucrările sale, Masquellier (1972) arăta importanța fiziologică și terapeutică a unor dimeri ai leucoantocianilor. De asemenea, un mare număr de biflavonoide cunoscute astăzi, reprezintă produși de condensare ai leucoantocianilor cu catehinele, dar și dimeri alcătuiți din molecule flavonice sau flavone și flavanone, care sînt din ce în ce mai numeros izolate din plante.

În ce privește formarea lor în celula vegetală, după Harborne (1967), se pare că se formează mai întîi cîteva tipuri (α , β , γ , δ) de carbocationi ai unor calcone, acestea se condensează cîte două pentru formarea dimerilor, și abia apoi are loc închiderea ciclului benzopiranic, conform schemei alăturate din fig. 271. (după Geiger H. și col.).

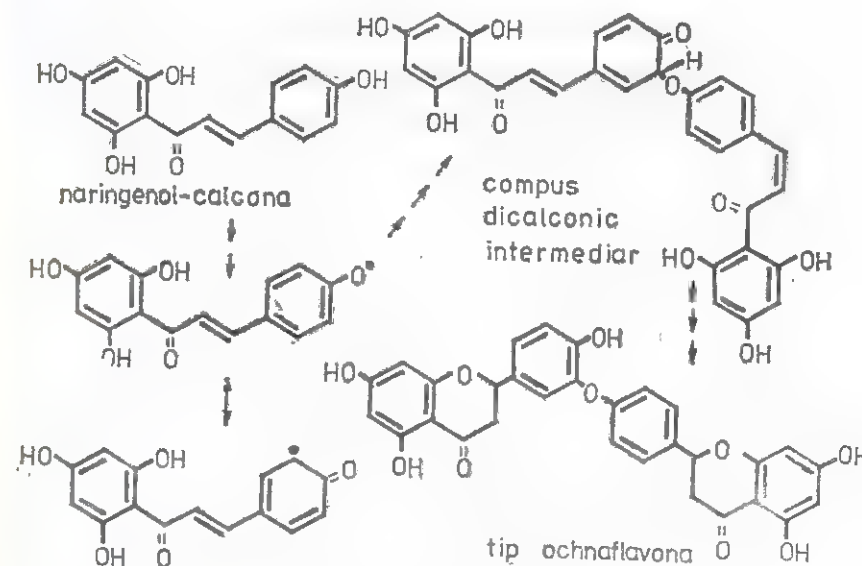


Fig. 271 — Schema formării bioflavonoidelor

În ce privesc pozițiile de legare ale celor două molecule flavonice, acestea se pot condensa în mod foarte diferit și anume din pozițiile 3, 6, 8, 3', 4', 5', 6'. În cele ce urmează prezentăm cîteva structuri biflavonoidice, mai reprezentative (Fig. 272).

În prezent se cunosc mai multe biflavonoide în care toți oxidrilii amentoflavonei sînt metoxilați, ca în diooflavonă.

14. *Alcaloizi flavonici*. Nu de mult, în anul 1965, Johns și colaboratorii săi, au raportat despre izolarea primilor alcaloizi flavonici din specia *Ficus pantoniana*. Această descoperire a făcut legătura între două grupe total diferite de principii active, produși chimici cu structură flavonică și azot în molecula lor, nefiind obținuți pînă în acel moment decît numai prin sinteză (B. Anzaneyulu, T. R. Govindachari, 1969). De fapt, ficina, unul dintre acești alcaloizi, este un produs de condensare al crizolului

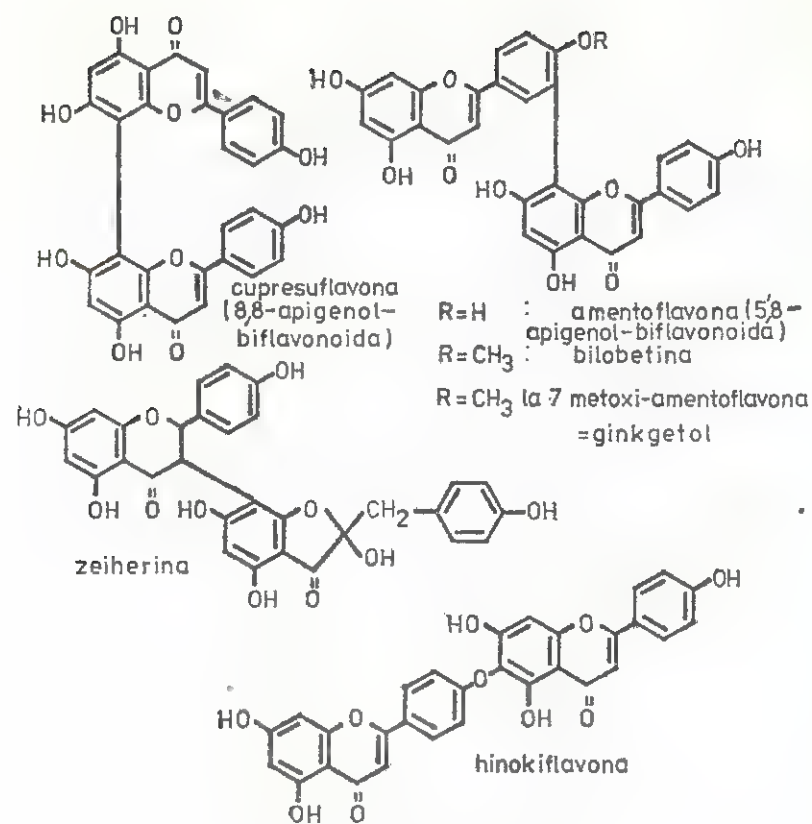
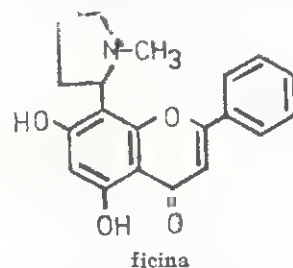


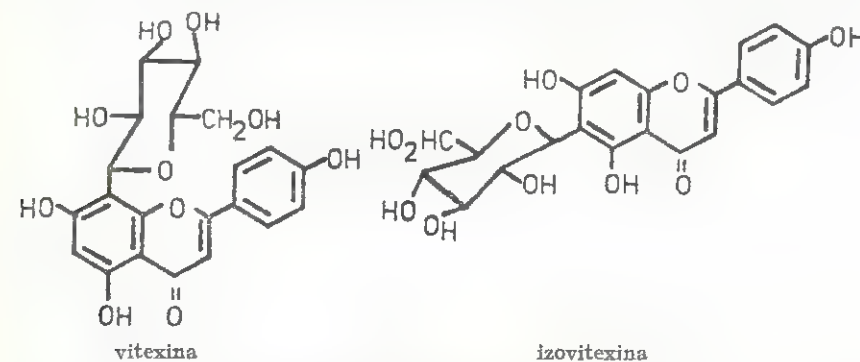
Fig. 272 — Bioflavonoide reprezentative

cu N-metilpirolul. Dacă ciclul N-metilpirol este grefat în poziția 6, compusul se numește izoficina, iar 8-(α -N-metil-pirol)-5,7,4'-trihidroxi-6-metoxi-flavona, filospandina (de la *Phyllosphadix iwatensis*).



15. *C-glicozide flavonice*. Deoarece, la prelucrarea materialului vegetal, pentru izolarea, identificarea și caracterizarea C-glicozidelor, se impun operații în plus, acestea sînt adesea considerate ca o grupă de flavonoide aparte. Problema acestui tip de substanțe a fost clarificată definitiv după 1964, cînd Horowitz și Gentili au stabilit condițiile pentru determinarea structurilor vitexinei și izovitexinei, cu ajutorul RNM. Acest lucru a fost

cu atît mai prețios, cu cît scindarea și identificarea restului glicozilic este foarte dificilă (14). În urma lucrărilor autorilor amintiți mai sus, s-a stabilit că vitexina, izovitexina, neovitexina și izeoneovitexina sînt izomeri rotaționali ai 8-C- β -D- și 8-C- α -D-glucopiranozil-apigeninei, după cum seria izo sînt izomeri optici ai 6-C- β -D- și 6-C- α -D-glucopiranozil-apigeninei.



Și din această serie prezentăm în tabelul 46, cîteva exemple.

TABELUL 46

Exemple de C-flavonoide		
Denumirea	Structura	Originea vegetală
Vitexina	5, 7, 4'-trihidroxi-8-glicozil-flavona	<i>Vitex</i> , <i>Saponaria</i> , <i>Crataegus</i>
Izovitexina (Saponaretina, Homovitexina)	izomerul 6-glicozil al vitexinei	<i>Saponaria</i> sp.
Scoparina	5, 7, 4'-trihidroxi-3'-metoxi-8-glicozil	<i>Sarothamnus scoparius</i>
Izoscoparina	izomerul 6-glicozil- al scoparinei	<i>Sarothamnus scoparius</i>
Swertizina (7-Metil-izovitexina)	6-C- β -D-glucopiranozil-genkwanina	<i>Potamogeton natans</i>
Citozida	8-C- β -D-glicopiranozil-acacetol	<i>Swertia japonica</i>
Embinina	7, 4'-dimetoxiizovitexina	<i>Cytisus laburnum</i>
Swertiajaponina	7-metilhomoorientina	<i>Iris tectorum</i> , <i>I. germanica</i>
6-C- β -D-glucopiranozil-diosmetina		<i>Swertia japonica</i>
8-C- β -D-glucopiranozil-diosmetina		<i>Citrus limonum</i>
Violantina	6-C- β -D-glucopiranozil-8-C- α -L-ramnopiranozil-apigenol	<i>Viola tricolor</i>
4'-O-Ramnozil-vitexina		<i>Crataegus oxyacantha</i>
4'-O-Ramnoglucovitexina		
Aliarozida		<i>Alliaria officinalis</i>

Prepararea. Flavonoidele sînt, din punct de vedere chimic, destul de labile, din care cauză trebuiesc luate o serie de măsuri de precauție în vederea obținerii substanțelor originale și nu a unor artefacte. Astfel, dacă

unele flavonoide își păstrează integritatea chimică, în timpul uscării adecvate a produselor vegetale respective, altele nu pot ajunge pînă la produsul uscat fără oxidarea și distrugerea lor.

Datorită enzimelor celulare, unele flavonozide sînt hidrolizate în primele ore de la recoltarea produselor pînă la uscare. Din aceste motive, produsele trebuie stabilizate, în unele cazuri, imediat după recoltarea lor. Uneori, simpla uscare rapidă este suficientă pentru stabilizarea flavonozidelor. Alteori, produsele poaspăt recoltate se refluxează 30 minute în alcool concentrat, după care produsul este strecurat, uscat și pulverizat, continuînd apoi extracția cu alcool (R. Paris, 1953).

Pentru prepararea flavonelor se cunosc mai multe procedee de lucru.

1. Produsul vegetal, adus la un grad convenabil de mărunțire, se extrage la refluxul cu alcool de 96° și, din colaturile obținute, se îndepărtează alcoolul prin distilare sub vid. Reziduul, care conține clorofilă, rezine, pigmenți lipofili, se reia cu apă la fierbere, se filtrează la cald și se lasă în repaos, la gheață. După acest repaus la rece, uneori foarte îndelungat, se depun flavonele brute care apoi se purifică.

2. Se face o extracție cu alcool de 80°, extractele alcoolice se concentrează la un anumit volum și se tratează cu soluție de acetat bazic de plumb. Precipitatul plumbic, filtrat, se suspendă în alcool și se descompune cu hidrogen sulfurat, prin barbotare. Precipitatul de sulfură de plumb se filtrează, alcoolul se îndepărtează prin distilare, sub presiune redusă, iar reziduul se purifică.

3. Cînd în produsul ce se prelucurează se află o cantitate mare de glucide (fructe), după ce s-a efectuat extracția cu alcool, acesta se îndepărtează prin distilare sub presiune redusă, se diluează cu apă și se supune fermentării, în prezența drojdiei de bere. Drojdia va fermenta glucidele, fără a hidroliza însă flavonozidele.

Se centrifughează pentru îndepărtarea ciupercii, iar soluția se lasă să cristalizeze, la gheață.

4. Metode mai noi (L. Hörhammer, 1962), folosesc cromatografia pe coloană pentru purificarea, sau separarea diferiților componenți flavonoidici. Drept absorbant, în coloană, se folosesc magnezolul (silicat acid de magneziu), pulberea de celuloză sau poliamidă, Sephadex LH-20, sau amestecuri din aceștia. Mai recent, se folosește pe scară tot mai largă, cromatografia pe strat gros de 2 mm, din suporturile menționate.

5. Pentru o fracționare mai ușoară cu ajutorul metodelor cromatografice, extractul alcoolic din care s-a îndepărtat solventul, se diluează în apă fierbinte, se lasă să se răcească la temperatura camerei, se filtrează de reziduul insolubil și se extrage apoi, succesiv, cu eter de petrol, eter etilic, cloroform, acetat de etil, butanol. Fiecare solvent este îndepărtat prin distilare sub presiune redusă și fiecare reziduu obținut, se fracționează prin metode cromatografice.

Oxidul de aluminiu nu este indicat pentru astfel de separări, deoarece flavonele se fixează ireversibil pe coloană, prin chelatare cu cationul aluminiu.

Proprietăți fizico-chimice. Flavonele sînt substanțe solide, cristalizate, îndeosebi sub formă de agliconi. Sînt colorate în diverse nuanțe de galben, glicozidele fiind mai deschise la culoare.

Culoarea derivaților flavonici se datorește prezenței grupărilor cromofore $-C=C-C=$. Gruparea hidroxică din poziția 3 contribuie la colorația galbenă, iar cele din pozițiile 3' și 4', colorația galben închis. Dacă atît în poziția 3, cît și în 3' și 4' se află grupări hidroxicale, se accentuează culoarea galbenă.

Flavonele sînt lipsite de gust și de miros.

Flavonozidele sînt greu solubile în apă, iar agliconii sînt practic insolubili. Rutozidul se dizolvă 1 : 200 în apă fierbinte și 1 : 10 000, în apă rece. Diferența de solubilitate la diverse temperaturi este folosită în scopuri preparative. Uneori este utilizată solubilitatea în eter etilic a agliconilor, pentru a-i separa de flavonozide.

Flavonele, glicozide sau agliconi, sînt solubile în alcool, acetonă, eter acetic, acid acetic și greu solubile în eter etilic, practic insolubile în cloroform, benzen, eter de petrol.

În lumină ultravioletă filtrată, flavonoidele prezintă fluorescență caracteristică. De obicei, agliconii flavonozidelor sau cele care posedă un oxidril liber în 3, au o fluorescență galben aurie pînă la galben verzuie.

Cînd OH din 3 lipsește sau este blocat prin glicozidare, fluorescența este de culoare brună. Dacă oxidrilul sînt metoxilați, cu cît gradul de metoxilare crește, nuanța fluorescenței virează către albastrui luminos.

În soluții acide prezintă fluorescențe caracteristice în lumină de zi, galben verzuie cu acid clorhidric și albastru în soluție de acid sulfuric concentrat, ca urmare a formării sărurilor de flaviliu.

Flavonoidele prezintă spectre de absorbție caracteristice, în ultraviolet și infraroșu.

Catehinele sînt și ele cristalizate dar, în schimb, lipsite de culoare. Din cauza oxidabilității lor, se înroșesc, în timp, datorită flobafenizării.

Caractere chimice. Diferitele proprietăți și reacții chimice pe care le dau substanțele flavonoide, se datoresc diverselor compartimente ale edificiului lor structural. Acestea pot fi specifice nucleului sau diferitelor funcțiuni grefate pe acesta.

Reacții de identificare

1. **Reacția cianidinei** (reacția Shibata). Sub acțiunea reducătoare a hidrogenului în stare născîndă, nucleul piranic al flavonelor, flavanonelor sau flavonolilor suferă o reducere a funcției cetonice, cu redistribuirea electronilor, în interiorul nucleului, și formarea unei sări de piriliu. Se formează, astfel, structura corespunzătoare antocianilor, cu apariția colorației roșii, în mediu acid.

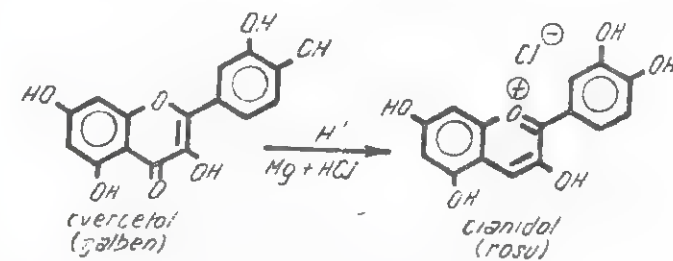


Fig. 273 — Reacția cianidinei

Reacția se petrece în mediu alcoolic și reducerea se realizează cu ajutorul hidrogenului eliberat în reacția dintre magneziul sau zincul metalic și acidul clorhidric. Intensitatea colorației depinde de cantitatea de magneziu și acid clorhidric ca și de concentrația alcoolului (J. Cornilleau, 1954).

După natura substanței flavonice, colorația poate să fie, mai mult sau mai puțin, specifică :

- flavone : crizol 2 OH = galben auriu
apigenol 3 OH = portocaliu
luteol 4 OH = portocaliu-roșcat
- flavonoli : fustol 4 OH = gălbui
cvercitol 5 OH = roșu
miricetol 6 OH = roșu închis
- flavanone : = roșu sau violet
- calcone : = nici o colorație
- izoflavone : = nici o colorație

În prezența borohidruiei de potasiu, flavanonele dau o colorație albastră violet, permițând în felul acesta o mai ușoară caracterizare a lor.

2. *Reacția citro-borică* a lui Wilson. Colorația galben verzuie fluorescentă este pozitivă în prezența flavonelor, flavonolilor și a calconelor și este negativă pentru flavanone și izoflavone.

3. *Reacția oxalo-borică* a lui Tauböck. Colorația galbenă, cu fluorescență verde, este caracteristică îndeosebi pentru flavonoli. Izoflavonele, flavonele și flavanonele nu dau această reacție.

4. *Reacția cu SbCl₅* a lui Marini-Bettolo. Reacția se efectuează în mediu anhidru, în soluție de tetraclorură de carbon, caracterizată prin colorație galbenă sau portocalie pentru flavone și roșie sau violetă, pentru calcone.

5. *Colorația în mediul alcalin*. Oxidrilii fenolici dau săruri (fenolați) cu cationi alcalini (NH₄⁺, Na⁺, K⁺, Ca²⁺) de colorație galbenă ± intensă conform reacției.

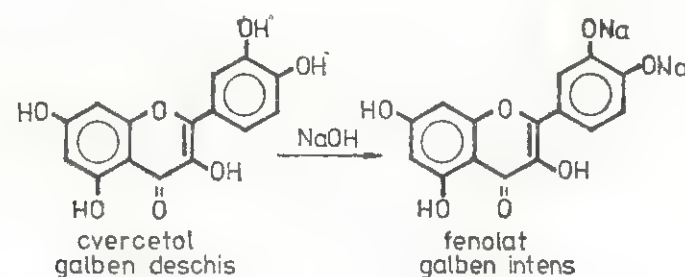


Fig. 274 — Colorația în mediu alcalin

În general se folosește o soluție de KOH 0,01 N.

6. *Reacția cu sărurile unor metale plurivalente*. Se folosesc de obicei următoarele săruri: AlCl₃, SbCl₅, ZrOCl₂. Cationii plurivalenți formează cu flavonele complexi interni colorați în galben intens. Poziția orto (C=O și OH de la C₃) este mai stabilă decât poziția peri (C=O și OH de la C₅).

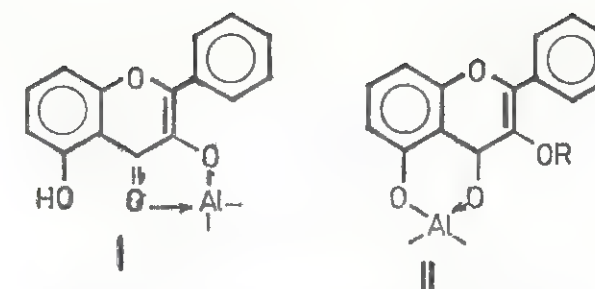


Fig. 275 — Tipuri de complexi formați cu cationi plurivalenți

7. Sărurile de diazoniu dau, în mediu alcalin, colorații diverse în urma cuplării celor două componente. Sînt folosite, îndeosebi, pentru revelarea flavonelor pe cromatograme (R. Neu, 1956).

8. *Fluorescența în lumină Wood*. Flavonele, ca atare, de exemplu pe cromatograme sau în soluție, prezintă colorații fluorescente, uneori caracteristice. Flavonozidele avînd oxidrilul din 3 blocat cu o oză, prezintă pe cromatograme o fluorescență brună, pe cînd cele ce au OH din 3 liber, o fluorescență galben aurie.

Cu cît oxidrilii grefați pe nucleul fenil-benzopiranic sînt blocați în număr mai mare (glicozidați, acetilați, metilați), cu atît fluorescența virează către o culoare albastruie, strălucitoare.

Sărurile cu metale alcaline sau complexii interni cu cationi polivalenți prezintă, de asemenea, fluorescențe galben aurii pînă la galben verzuu. În tabelul 46 sînt redate, sinoptic, principalele reacții de culoare pentru diferite tipuri de substanțe flavonoide.

TABELUL 46

Reactiv	Flavone	Flavonoli	Flavanone	Calcone	Izoflavone
HCl + Mg	portocaliu	roșu	violet	—	—
HCl + Zn	roșu	roz	roz	—	—
NaOH	galben	galben-închis	galben	galben	galben
Citroboric	verde-galben	verde-galben fluorescent	—	galben	—
Oxaloboric	—	verde-galben fluorescent	—	—	—
SbCl ₅	galben	galben	galben	roșu-violacen	galben
Acetat de magneziu	fluorescență galbenă	fluorescență galbenă	fluorescență albastră	fluorescență galbenă	fluorescență galbenă
AlCl ₃	galbenă	galben-verde	fluorescență albastră-verde	galbenă	galbenă

9. *Cromatografia pe hîrtie și pe strat subțire*. Față de numărul mare al lucrărilor științifice, relativ la flavone și produse cu flavone, există un număr corespunzător de procedee de identificare și dozare care folosesc cromatografia pe hîrtie. Dintre sistemele de solvenți mai des utilizate și

care conduc la bune separări ale fracțiunilor flavonoidice, menționăm cele două sisteme ale lui Forestal, pentru glicozide și pentru agliconi, alcătuite din următoarele proporții de acid acetic glacial-acid clorhidric concentrat-apă:

R. Forestal pentru glicozide (15:3:82)

R. Forestal pentru agliconi (30:3:10)

Trebuie menționat că deși sînt sistemele de solvenți cele mai larg utilizate pentru separarea cromatografică, pe hîrtie, a flavonelor, sistemele Forestal distrug, pe cromatogramă, sau produc modificări structurale unor flavone. Hidroliza glicozidelor este cel mai frecvent artefact posibil. În orice caz, aceste sisteme nu pot fi utilizate pentru eluarea spoturilor flavonice de pe cromatograme (P. Lebreton și col., 1967). Din acest punct de vedere, sînt preferate soluțiile apoase de acid acetic 15% pentru dezvoltarea flavonozidelor și 60% pentru agliconi, pentru faptul că protejează nucleul benzopiranic.

Uneori este suficientă chiar și dezvoltarea numai cu apă, pur și simplu.

Într-un studiu sistematic, K. Kubitzki (1968) a pus la punct un sistem de cromatografie circulară pe hîrtie care are meritul de a asigura o bună separare a celor mai importanți agliconi. Un sistem de solvenți care asigură o separare rapidă a agliconilor de flavonozide (20—30 minute), tot prin cromatografie circulară pe hîrtie, este constituit din metanol-acid acetic-apă (4:0,25:6) (Em. Grigorescu, 1960).

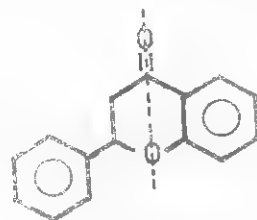
Cromatografia pe strat subțire se efectuează, cu cele mai bune rezultate, pe strat de poliamidă sau pulbere de celuloză cristalină, folosind sisteme de solvenți care conțin metanol și metil-etil-cetonă.

Într-un studiu privind repartitia agliconilor flavonici pe stratul de poliamidă, în sistemul de solvenți metanol-acid acetic-metil-etil-cetonă (10:1:5), K. Egger (1956) a stabilit că aceștia se separă, prezentînd Rf-uri crescătoare, funcție de numărul de substituenți.

Electroforeza pe hîrtie a fost mai puțin utilizată, datorită acidității slabe a flavonelor și care, deci, prin acest procedeu se separă mai greu (R. Paris, 1961).

Proprietăți spectrale. Nucleul flavonic prezintă o absorbție caracteristică în UV și anume, în soluție metanolică, flavonele și flavonolii absorb, de regulă, în regiunea 240—400 nm. Se observă, ca o caracteristică, în această regiune, două picuri denumite curent Banda I (frecvent între lungimile de undă 300—380 nm) și Banda II (între 240—280 nm).

Banda I este considerată ca fiind corespunzătoare absorbției provocată de ciclul B (radicalul cinamoil al structurii flavonoidice), pe cînd Banda II corespunde absorbției provocată de ciclul A (radicalul benzoil).



benzoil-cinamoil

Oxidarea în ciclul B conduce la un efect batocrom, respectiv o deplasare a absorbției în Banda I către lungimi de undă mai mari, proces aditiv cu creșterea numărului de oxidări, așa cum se poate constata din tabelele 47 și 48.

TABELUL 47

Deplasarea absorbției UV funcție de gradul de oxidare în ciclul B

Compusul	Oxidare la		Banda I nm
	ciclul A	ciclul B	
Galangina	3, 5, 7	—	359
Kempferol	3, 5, 7	4'	367
Cvercitol	3, 5, 7	3', 4'	370
Miricetol	3, 5, 7	3', 4', 5'	374

TABELUL 48

Absorbția specifică în UV a citorva substanțe flavonice în soluție metanolică și în prezență de reactivi

Denumirea substanței	MeOH		NaOMe		AlCl ₃		NaOAc	
Crizol	247sh	248	288	263sh	522	279	275	359
	313		277	361	330	380		
Tectocrizol	248sh	267	245	271	252	280	268	308
	303sh				328	380		
Apigenol	267	269sh	275	324	276	301	274	301
	336		392		348	384	376	
Vitexina	270	302sh	279	329	277	305	280	300
	336		395		350	386	379	
Acacetol	269	303sh	276	295sh	259sh	277	276	297sh
	327		364		292 sh	392	358	
					344	382		
Luteolina	242sh	253	266sh	329sh	274	300sh	269	326sh
	267	291sh	401		328	426	384	
	349							
Scoparozida	251	270	265	277	265sh	274	271sh	279
	345		334sh	406	296sh	364sh	321	394
					392			
Diosmetina	240sh	252	270	303sh	267sh	273	275	322
	267	291sh	386		296	362	348	
	344				390			
Galangina	267	305sh	280	327sh	249	273	267	300sh
	359		412		300sh	337	317sh	361
					413			
Kempferol	253sh	266	278	316	260sh	268	274	303
	294sh	322sh	416		303sh	350	387	
	367				424			
Fizetina	248	262sh	252	292	268sh	281	263sh	321
	307sh	319	341		318sh	458	331	378
	362							
Cvercitol	255	269sh	247sh	321	272	304sh	257sh	274
	301sh	370			333	458	329	390

(continuare) TABELUL 48

Denumirea substanței	MeOH		NaOMe		AlCl ₃		NaOAc	
Hiperozida	257	269sh	272	327	275	305sh	274	324
	299sh	362	409		331sh	438	380	
Cvercetrozida	256	265sh						
	301sh	350	270	326	267	304sh	277	322sh
			393		333	430	372	
Rutozida	259	266sh	272	327	275	303sh	271	325
	299sh	359	410		433		393	
Izoramnetol	253	267sh	240sh	271	264	304sh	260sh	274
	306sh	326sh	328	435	361sh	431	320	393
	370							
Patuletina	258	272sh	251sh	296sh	238	275	258sh	274sh
	293sh	371	336	411sh	308sh	327sh	340	394sh
					459			
Artemitina	254	273	250sh	289	266	280sh	253sh	274
	345		325sh	384sh	299sh	377	346	
Gosipetina	261	276	251	287	290	327	282	366
	309	339	366		401	492		
	385							
Miricetol	254	272sh	262	285sh	271	316sh	269	335
	301sh	374	322	423	450			
Daidzeina	238sh	249	259	289sh	240sh	249	253	272sh
	259sh	303sh	328		260sh	300sh	310	330sh
Formononetina	240sh	248	255	273sh	239sh	248	254	312sh
	259sh	311	325		261sh	301	334	
Genisteina	216	328sh	276	327sh	272	307sh	271	325
					372			
Soforicozida	261	324sh	248	274	273	311sh	272	326
			326		371			
Prunetina	262	327sh	272	353sh	273	309sh	262	330sh
					374			
Pinocembrina	289	325sh	245	324	311	375	253sh	323
Naringenol	289	326sh	245	323	312	375	284sh	323
Eriodictiol	289	324sh	246	324	310	378	289sh	325
Taxifolina	290	327sh	246sh	326	280sh	312	289sh	327
					375			

(După Mabry T. J. și col., The Systematic Ident. of Flavonoids, Springer Vlg., Berlin, 1970)

Se pare că un rol foarte important în stabilirea caracteristicilor spectrale în IR, îl are gruparea carbonil.

În tabelul 49 sînt redată valorile absorbției corespunzătoare grupării carbonil (în cm^{-1}) pentru cîteva flavone și flavonoli mai importanți.

TABELUL 49

Valorile absorbției în IR pentru gruparea carbonil			
Compus flavonic	cm^{-1}	Compus flavonic	cm^{-1}
Fizetina	1613	Pectolinarigenina	1660
Robinetina	1610	Galangina	1653
Apigenol	1655	Kempferol	1667
Acacetol	1655	Kempferida	1655
Luteolina	1650	Morina	1662
Diosmetina	1658	Cvercetol	1662
Vogonina	1658	Ramnazina	1665
Linarigenol	1660	Cvercetagetina	1659
Patuletina	1640		

În tabelul 50 sînt redată valorile absorbțiilor specifice în IR corespunzătoare cîtorva flavone și izoflavone mai frecvent întîlnite, pentru banda cuprinsă între $680-870 \text{ cm}^{-1}$, respectiv $680-855 \text{ cm}^{-1}$.

TABELUL 50

Vibrațiile de deformare în afara planului legăturii C—HK banda $680-870 \text{ cm}^{-1}$

Substanța	cm^{-1}	Substanța	cm^{-1}
Flavone			
Galangina	767, 691	Robinina	840, 810
Vogonina	765, 690	Luteolina	860, 822, 793, 740, 648
Apigenina	831	Diosmetina	850, 821, 771, 747, 680
Scutelarina	833, 810	Fizetina	840, 822, 804, 773, 700
Vitexina	833	Cvercetol	840, 820, 793, 720, 704
Saponaretina	833	Ramnazina	818, 787, 706
Pectolinarina	833	Cvercetagetina	847, 812, 793, 750, 725, 688
Linarina	833	Morina	828, 807, 792, 685
Kempferol	820, 795	Miricetol	830, 810, 762, 737, 716
Kempferida	833, 810		
Izoflavone			
Formononetina	840, 838, 822, 810, 783, 690	Daidzeina	842, 835, 820, 788, 688
Pseudobaptigenina	852, 835, 800, 788, 688	Muningina	839, 820, 765, 690
Genisteina	850, 833, 820, 788, 702	Prunetina	845, 823, 810, 783, 698
Biochanina A	832, 828, 772, 698	Orobol	852, 820, 815, 798, 705
Ingenina	852, 823, 807, 792, 705		

(după H. Wagner, 1964)

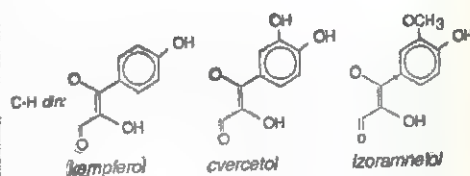
Prezența ozelor în structura glicozidelor este marcată printr-o bandă care poate să prezinte valori cuprinse între $1100-950 \text{ cm}^{-1}$, pentru funcția $\text{O}=\text{O}$. În cazul C-glicozidelor apar două benzi de slabă intensitate la 1010 cm^{-1} și 1040 cm^{-1} .

Pentru determinarea structurii substanțelor flavonice, deosebit de utilă este spectroscopia de rezonanță magnetică nucleară, fie protonică fie cu ^{13}C . Mai mulți agliconi flavonici, îndeosebi izoflavone, flavone și flavonoli puternic metilați, care sînt suficient de bine solubili în deuterio-cloroform, sînt supuși direct analizei spectroscopice RMN. În prezent au fost puse la punct și metode de dozare cu ajutorul RMN, pentru un număr de substanțe naturale sau medicamentoase de sinteză.

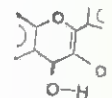
Valorile vibrațiilor de valență specifice pentru diferite grupări atomice din structura kempferolului, cvercitolului și izoramnetolului

Substanța	Lungime de undă cm^{-1}	Mod de vibrație	caracterizează
<i>Vibrații datorate nucleului fenolic</i>			
KEMPFEROL	382 1020 1485 1620 3071	γCH βCH νCC γCH	$\text{C}-\text{H}$ $\text{C}-\text{C}$ $\text{C}-\text{H}$
CVERCETOL	375 1020 1472 1645	γCH βCH νCC	$\text{C}-\text{H}$ $\text{C}-\text{C}$
IZORAMNETOL	660 1022 1480 1618	γCH βCH νCC	$\text{C}-\text{H}$ $\text{C}-\text{C}$

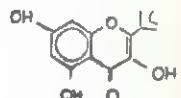
Vibrații datorate substituenților de pe nucleul fenolic

KEMPFEROL	812	γCH	
CVERCETOL	840 865	γCH	
IZORAMNETOL	830 860	γCH	

Vibrații datorate grupării cetonice și oxidului din poziția 3

KEMPFEROL	3300 1680	$\Delta\nu\text{O}-\text{H} \dots \text{O}-\text{C}<$ $\Delta\nu>\text{C}=\text{O} \dots \text{H}-\text{O}$	
CVERCETOL	3700 3450 1695	$\Delta\nu\text{O}-\text{H} \dots \text{O}=\text{C}<$ $\Delta\nu>\text{C}=\text{O} \dots \text{H}-\text{O}$	
IZORAMNETOL	3250 168	$\Delta\nu\text{O}-\text{H} \dots \text{O}-\text{C}<$ $\Delta\nu>\text{C}=\text{O} \dots \text{H}-\text{O}$	

Vibrații datorate substituenților de pe nucleul de benzopironă

KEMPFEROL	820	γCH	
CVERCETOL	820	γCH	
IZORAMNETOL	815	γCH	

Pentru alte flavonoide, îndeosebi glicozidele, insolubilitatea lor în deuterio-cloroform a creat dificultăți, în cazul analizei RMN, până la descoperirea posibilității de solubilizare, prin sililare, cu ajutorul trimetilsilil-eterului (A. C. Weiss și col., 1964; T. J. Mabry și col., 1965). În prezent mai este folosit pentru solubilizare și hexadeuterio-DMSO. În cele de mai jos, redăm câteva spectrograme RMN a celor mai răspândite substanțe flavonice (figurile 276—281).

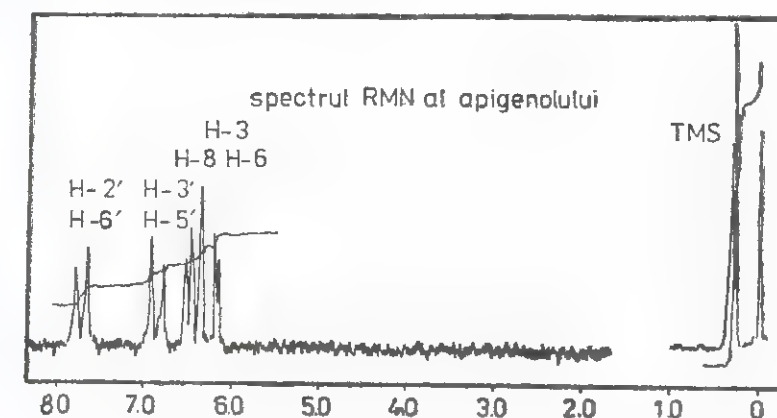


Fig. 276 — Spectrul RMN al apigenolului (după T. J. Mabry și colab.)

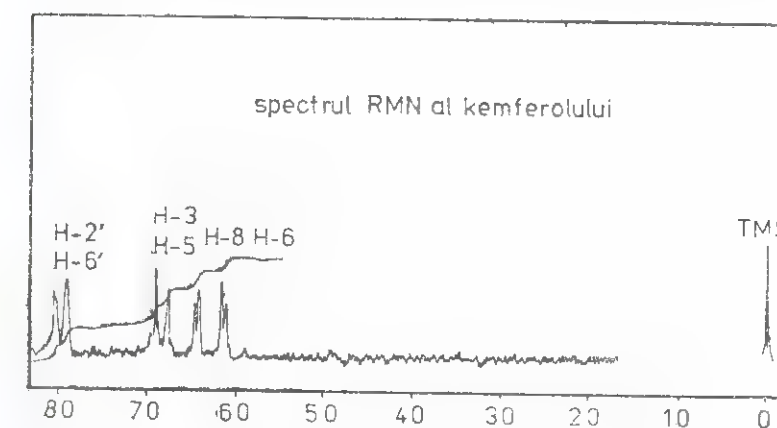


Fig. 277 — Spectrul RMN al kempferolului (după T. J. Mabry și colab.)

Reacții de localizare în țesuturi. Deoarece soluțiile de hidroxid de amoniu, sau calciu, cu care s-a încercat localizarea flavonelor în țesuturile vegetale, conduc la inundarea secțiunilor, s-a căutat un reactiv cu care reacția de culoare să fie netă și să nu depășească conturul celulelor. Un astfel de reactiv s-a dovedit a fi monoetanolamina, care dă cu flavonele colorații galben aurii, intense (Em. Grigorescu, M. Gafencu, M. Lazăr, 1964).

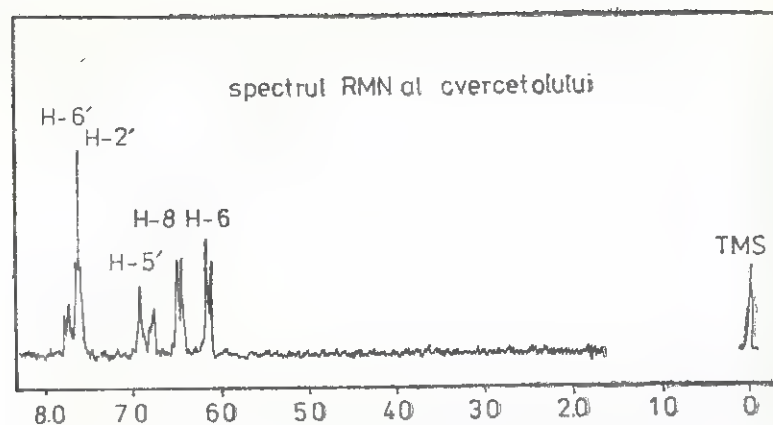


Fig. 278 — Spectrul RMN al cvercetolului (după T. J. Mabry și colab.)

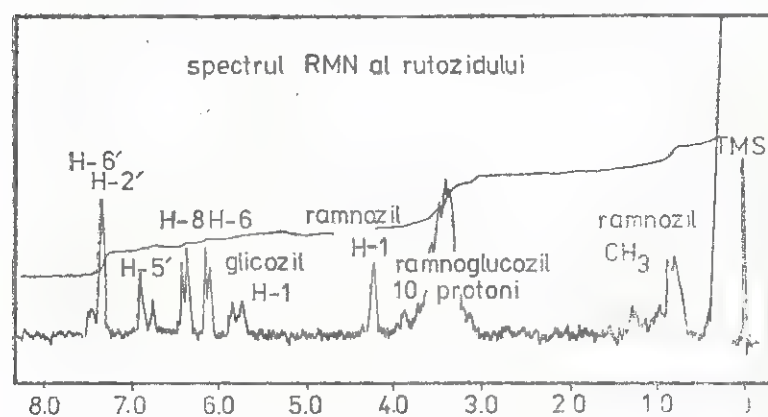


Fig. 279 — Spectrul RMN al rutozidului (după T. J. Mabry și colab.)

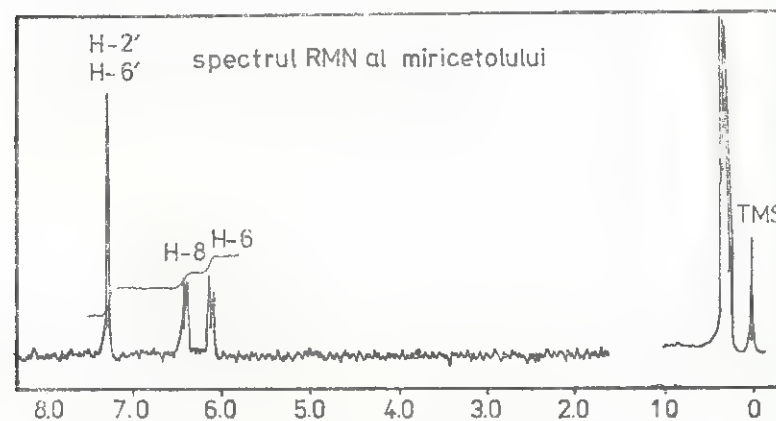


Fig. 280 — Spectrul RMN al miricetolului (după T. J. Mabry și colab.)

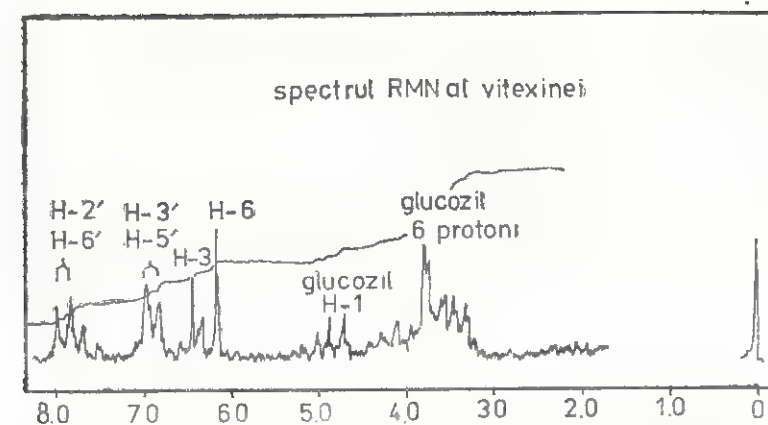


Fig. 281 — Spectrul RMN al vitexinei (după T. J. Mabry și colab.)

Metode de dozare. Au fost elaborate numeroase metode de dozare a flavonelor, libere sau sub formă de glicozide, în stare pură sau din diverse produse vegetale sau preparate farmaceutice. Au fost utilizate, în acest scop, toate proprietățile fizico-chimice ale flavonelor, care se pretează la elaborarea unei metode de dozare. Vom trece în revistă câteva din cele mai importante metode cu aplicație în practică.

Metode gravimetrice. Reprezintă, dintre metodele cunoscute, cele mai puțin aplicate în practică. Se aplică, îndeosebi, în cazul produselor vegetale foarte bogate în substanțe flavonice, cum ar fi *Sophorae flos* sau *Fagopyri herba*.

Metode colorimetrice

Metoda Constantinescu—Oțeanu, cu clorura de stibiu (D. Gr. Constantinescu, R. Oțeanu, 1958).

Se bazează pe faptul că flavonolii dau complecși colorați cu cationul stibiu, cu extincții diferite după cum complexul intern s-a format cu OH din 3 sau din 5.

Proba de analizat, degresată cu cloroform, se extrage cu metanol la Soxhlet, se aduce în balon cotat și se tratează o probă de extract cu reactiv format din soluție metanol-acetică de $SbCl_3$. Se determină extincția la 470 nm, pentru care lungime de undă extincția complexului I este egală cu zero.

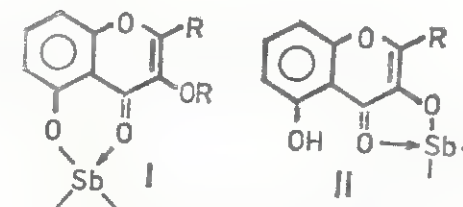


Fig. 282 — Complecși cu stibiu

În continuare, o altă probă din extractul metanolic se hidrolizează în mediu acid și se repetă operația. În primul caz, s-au determinat numai agliconii liberi din proba de analizat, în al doilea caz agliconii totali, ca urmare a hidrolizei și a combinațiilor glicozidice. Scăzând cele două valori se află cantitatea de agliconi corespunzătoare fracțiunii glicozidice, care se transformă, în aceasta, prin multiplicare cu un factor de corecție.

Metoda, oficializată în Farmacopeea Română ed. a VIII-a, este folosită pentru dozarea rutozidului în prezența cvercetolului atât în produsele vegetale, cât și în preparatele farmaceutice.

Metoda Christ și Müller, cu clorură de aluminiu (B. Christ, K. H. Müller, 1960).

Este o metodă care determină totalul flavonelor sau flavonolilor. Produsul de analizat este hidrolizat direct cu acid clorhidric, iar agliconii flavonici eliberați, sînt extrași cu soluție acetonică. În prezența clorurii de aluminiu se obține o colorație galbenă, intensă, care se colorimetrează. Ca etalon, se utilizează un amestec de cvercetol și kempferol.

Metoda Hörhammer—Hänsel, cu oxichlorură de zirconiu (L. Hörhammer, R. Hänsel, 1951). Proba pulverizată și cîntărită, se extrage cu metanol, iar soluția metanolică se tratează cu reactivul format din oxichlorură de zirconiu, dizolvată în metanol. Se determină extincția la 430 nm cu și fără adaos de acid citric, care descompune complexul de tip I. Calculul se efectuează folosind o curbă etalon și aplicînd factori de corecție diferiți, pentru cvercetol și rutozidă.

Metoda Lebreton, spectrofotometrică. P. Lebreton și școala sa (1967) au pus la punct condițiile de dozare spectrofotometrică în UV, luînd în calcul următoarele elemente standard pentru:

leucoantociani	— masa molară a leucocianidolului M = 306 și — absorbția molară $\Sigma = 34\,700$ la 550 nm
flavonoli și flavone	— masa molară a cvercetolului M=302, — absorbția molară $\Sigma = 23\,000$ la 435 nm pentru flavonoli și 385–400 pentru flavone.

O altă metodă spectrofotometrică, elaborată de Balz și Das (1979), se bazează pe separarea prin cromatografie bidimensională pe hîrtie Whatman 1. Spoturile corespunzătoare rutozidei și (–)-epicatehinei sînt identificate prin fluorescența emanată după expunerea la vapori de amoniac, colorație galbenă pentru rutozidă și purpurie pentru epicatehină. După expunere la vapori de iod apar spoturi brune. Spoturile decupate și extrase cu metanol, furnizează soluții a căror absorbantă se determină la 258 nm, respectiv 282 nm. Se compară cu o curbă de calibrare construită între 5–100 ng, pentru fiecare substanță.

Rolul flavonelor în organismul vegetal. Încă din 1937, Szent-Györgyi a arătat relația care există între derivații flavonici și respirația celulară a plantelor prevăzute cu peroxidaze.

Cercetări mai recente au arătat că flavonele constituie un intermediar în oxidarea acidului ascorbic. În acest proces, conform teoriei școlii lui

Parrot și Lavollay (1944) flavonele protejează acidul ascorbic, datorită acțiunii lor reducătoare. În felul acesta, flavonele pot fi considerate ca veritabili factori de economisire ai acidului ascorbic, în organismele vegetale.

Contrar părerilor emise de școala lui Lavollay, Kursanov a arătat că flavonele nu sînt acei adevărați „factori de protejare” ai acidului ascorbic ci, din contră, în sistemul oxido-reducător amintit, flavonele se refac din formele lor oxidate pe seama acidului ascorbic (D. L. Kursanov, 1954).

Ultimul din sistem care se oxidează, este acidul ascorbic care, prin aceasta, regenerează flavona care reintră în sistem. Alte cercetări au arătat că, în prezența ionilor de cupru, flavonele accelerează chiar oxidarea acidului ascorbic (Em. Grigorescu, E. Tarpo, 1964).

Această proprietate catalizatoare a flavonoidelor se datorează naturii lor polifenolice, dar se pare că, totuși, cei doi oxidrili orto-difenolici nu sînt cu totul indispensabili. Locul lor în sistemul oxido-reducător ne face să asimilăm flavonele cu unele coenzime, mai ales dacă ținem seama de faptul că, în planta vie, flavonoidele sînt absorbite, sau chiar fixate, în complecși cu proteinele. Pe de altă parte, ele își manifestă calitățile lor prin acțiunea de chelatare a metalelor, pe care le mobilizează în felul acesta, în diferite sisteme enzimatice, ca oligoelemente.

În sfîrșit, în toate aceste sisteme, există o trecere continuă între diferitele forme structurale ale flavonoidelor, ceea ce explică, de altfel, prezența simultană în plante a pigmentilor flavonici, a antocianilor și a taninurilor catehice. În felul acesta se explică virajul culorilor unor flori, în timpul perioadei de vegetație, sau chiar în timpul aceleiași zile (florile de *Gossypium*), precum și în timpul prelucrărilor sau al conservării drogurilor obținute din ele (flori de nalbă). Variația mediului celular, mai reducă-

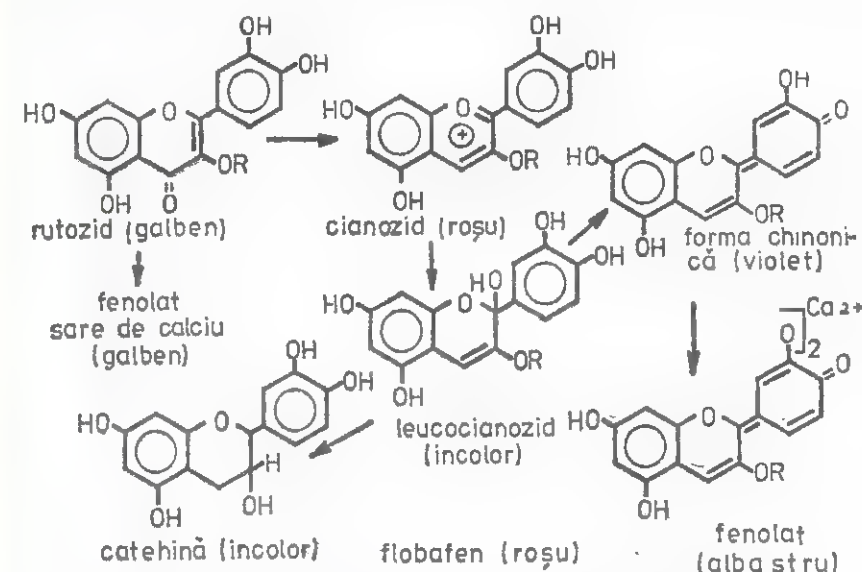


Fig. 283 — Variația colorației structurilor flavonoidice

tor sau mai oxidant, ca și variația pH-ului, conduce la gama de culori existente în natură și ilustrate prin reacțiile consemnate în figura 283.

În sfârșit, studiindu-se speciile de *Forsythia* cu flori heterostile, s-a dovedit că unele glicozide ale cvercitolului au rol de hormoni vegetali, favorizând polenizarea încrucișată a celor două tipuri de indivizi (V. Plouvier, A. Sosa, 1953).

Acțiunea farmacodinamică. Când, în 1931, Szent-Györgyi a izolat din pericarpul citricelor „citrina”, căreia mai apoi i s-a dat denumirea de vitamină P, nu se bănuia extinderea la care aveau să ajungă substanțele flavonice în farmacologie și terapeutică.

Datorită faptului că astăzi se cunosc un număr mai mare de substanțe cu acțiune de vitamină P, s-a propus să li se dea denumirea de „factori P” sau factori de permeabilitate, datorită acțiunii lor farmacologice. În această grupă sînt menționați, îndeosebi, cvercitolul, rutozida, luteolina, diosmina, hesperetolul, eriodictiolul, naringenolul, esculetolul, catehina și stereoisomerii săi, izoramnetolul, leucoantocianii etc. Aceste flavonoide măresc rezistența pereților capilarelor sanguine împiedicînd astfel hemoragiile.

În ce privește modul de acțiune, școala lui Szent-Györgyi pusese în evidență rolul derivaților flavonici în procesele de oxidare celulară și anume în sistemele polifenoloxidazic și peroxidazic.

Sistemul peroxidazic este alcătuit dintr-o peroxidază, acid ascorbic și o ascorbinoxidază. Sub influența acestei oxidaze, oxigenul transformă acidul ascorbic în acid dehidroascorbic, în mod reversibil, cu formare de apă oxigenată. Aceasta se descompune sub acțiunea peroxidazei, oxidînd în felul acesta și alte substanțe, dar și acid ascorbic.

Acidul ascorbic din suc de fructe este foarte rapid oxidat de sistemul peroxid-peroxidază, în timp ce peroxidaza purificată este practic fără acțiune asupra vitaminei C; deci, în plante, trebuie să existe un intermediar între peroxidul de hidrogen și acidul ascorbic.

Huszak a arătat că flavonele au capacitatea să joace acest rol, cu condiția să posede doi oxidrili liberi în poziție orto, grefați pe nucleul fenilic, glicozidele și agliconii corespunzători fiind aproximativ la fel de activi. Această acțiune este considerată specifică flavonelor, deoarece ele sînt, sub acest aspect, de o sută de ori mai active decît polifenolii corespunzători.

Detaliînd, compusul flavonic este oxidat sub acțiunea sistemului peroxidază-peroxid, trecînd în forma chinonică, care este redusă apoi, din nou, în derivatul fenolic, de către acidul ascorbic; acesta, oxidîndu-se, trece în acid dehidroascorbic.

Din schema din fig. 284 reiese că cele patru valențe ale moleculei de oxigen contribuie la oxidarea a două molecule de acid ascorbic, care vor fi, la rîndul lor, reduse în forma inițială sub influența dehidrazelor. După Lavollay, a doua moleculă de acid ascorbic poate fi înlocuită de adrenalină, iar derivații flavonici sînt catalizatori intermediari, extrem de activi, în oxidarea acestui hormon, prin sistemul peroxid-peroxidază.

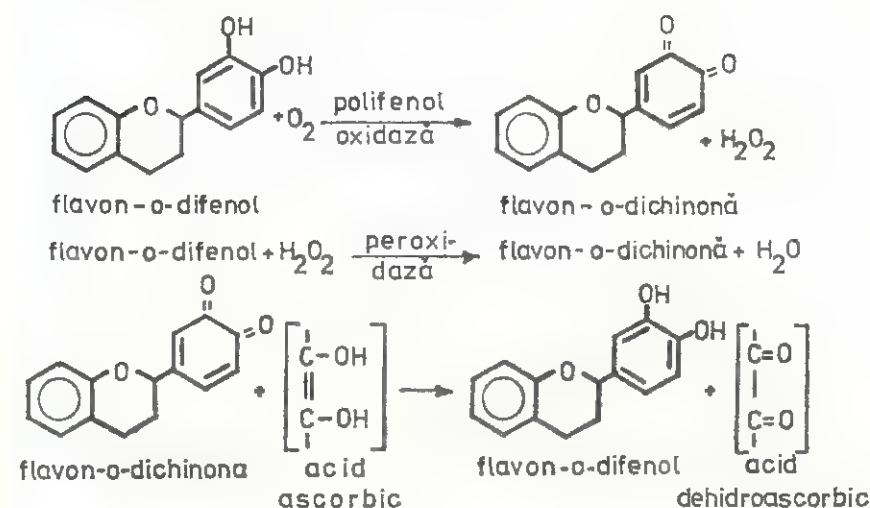
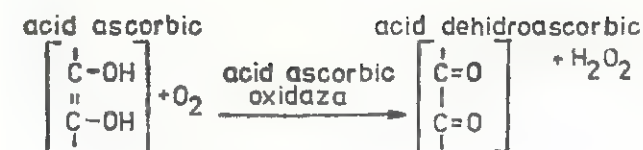


Fig. 284 — Sistemul redox acid ascorbic-flavon-o-difenol

Gruparea activă a pigmentilor flavonici este constituită din doi hidroxili, în poziție orto, grefați pe nucleul B. În oxidarea reversibilă a flavonei ei dau naștere unei structuri orto-dichinonice, după schema din fig. 285.

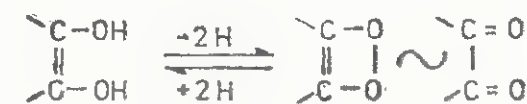


Fig. 285 — Oxidarea reversibilă a flavonei o-difenolice

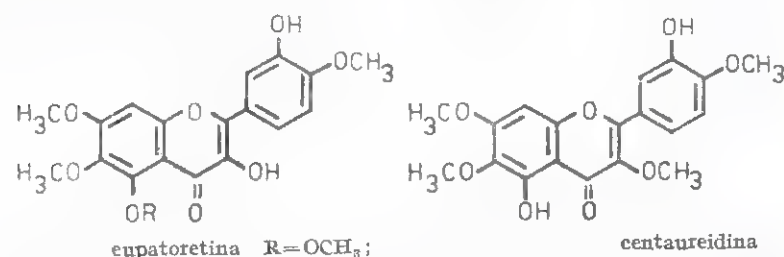
Este vorba deci de existența unui sistem redox flavon-dihidroxil \rightleftharpoons flavon-dichinonă.

Alți autori consideră că substanțele flavonice exercită o acțiune vasoconstrictoare direct asupra capilarelor, sau în sfârșit, că ele ar determina un fenomen de tăbăcire a capilarelor. Ținînd seama de structura lor chimică, se consideră că flavonoidele consolidează cimentul intercelular din peretele capilarelor, astupînd porii existenți în acest ciment. Are loc un proces de chelatare cu flavonele la care iau parte și ionii de calciu (S. E. Vogin, 1960).

Ar trebui însă reactualizată observația lui Kulmman asupra acțiunii specifice a vitaminei P în scăderea permeabilității suprafețelor celulare, ceea ce face ca activitatea flavonoidelor să nu fie limitată doar la capilare.

Unele flavonoide posedă acțiune antibiotică și chiar antivirală, cvercetolul inhibând acțiunea virusului *Herpesvirus hominis* asupra culturilor de celule *HeLa* (R. Pusztai și colab., 1966).

Alte substanțe, ca eupatoretina, centaureidina sau 6-desmetoxicentaureidina (S.M. Kupchan și colab., 1969), au proprietăți malignizante față de unele culturi de celule sau chiar acționează, însă moderat, pentru a provoca carcinom nazofaringian (S.M. Kupchan, E. Bauerschmidt, 1971).



Sînt unele semnalări că la un consum excesiv de flobafene, ca în cazul taninurilor astringente din unele băuturi cum sînt cafeaua sau ceaiul, se poate produce cancer esofagian (J.F. Morton, 1972).

Spre deosebire de alte flavonoide, izoflavonoidele au proprietăți estrogenice, insecticide, pesticidale și antifungice. Se cunosc proprietățile estrogenice ale acestor substanțe față de animale care devin sterile după ce pasc trifoiul subteran (*Trifolium subterraneum*).

Cercetări ulterioare au arătat că sterilitatea animalelor se datorează genisteinei, formononetinei și biochaninei A. Majoritatea produșilor de degradare ai genisteinei și biochaninei A sînt fenoli simpli, ca p-etilfenolul, a cărei apariție conduce la pierderea activității estrogenice. De asemenea, degradarea formononetinei are drept rezultat producerea equol-ului, activ din punct de vedere estrogenic, ca și O-demetil-angolensina, după cum se poate constata din fig. 286.

Plantele cu rotenoide, din genurile *Derris*, *Lonchocarpus*, *Tephrosia* și *Mundulea*, sînt folosite de secole, de populațiile din zonele tropicale ale Africii, Asiei și Americii de Sud, ca otrăvuri pentru pești. Proprietățile insecticide ale rotenonelor și derivaților lor sînt de asemenea cunoscute de foarte mult timp. Efectul major al rotenoidelor, atît asupra insectelor cît și la pești, constă în descreșterea remarcabilă a concentrației oxigenului din organism, avînd ca rezultat final moartea.

După întreprinderea unor studii biocimice adecvate, s-a demonstrat că atît rotenona, cît și alte rotenoide, acționează ca inhibitori specifici ai $NADH_2$, care inhibă secvența dehidrogenazei, în lanțul respirator mitocondrial. Acest aspect pune problema toxicității față de mamifere.

O grupă foarte importantă de flavonoide, provenite din complicarea structurii izoflavonelor, sînt pterocarpanoidele. Acestea sînt substanțe, produse de plante, și avînd rol antimicrobian ca răspuns la infecțiile provocate, în organismul plantelor, de diverși agenți fitopatogeni. Rolul lor determinant față de microorganisme, ca și mecanismele respective de acțiune, stau în atenția fitopatologilor și ecologiștilor, care au denumit aceste substanțe antimicrobiene, sau antifungice, *fitoalexine*. Pterocarpanii,

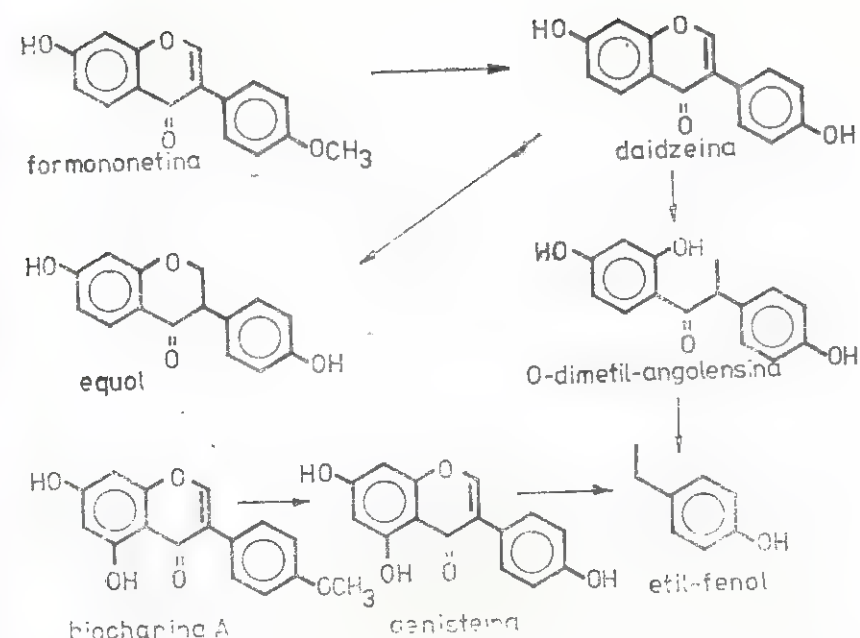


Fig. 286 — Degradarea formononetinei în produși cu acțiune estrogenă

identificați pentru prima dată în specii de leguminoase, au fost cunoscuți ca agenți antifungici care sînt sintetizați de fasolea infestată. Aceste substanțe au fost pisatina, faseolina și faseolidina. 6a-Hidroxi-faseolina a fost identificată ca principiul antifungic din soia. Medicarpina este fitoalexina sintetizată de lucernă. Împreună cu maackiaina, reprezintă principiile antifungice din trifoiul roșu, trifoiul alb și cel subteran.

Sub un alt aspect, în 1932 Fukuda a constatat pe iepuri acțiunea diuretică a mai multor flavonoide, acțiune cu atît mai marcată cu cît avem de a face cu formele glicozidate sau cu cît crește numărul de oxidrili. Efectele lor sînt mai durabile decît ale bazelor purinice și pe această proprietate se bazează potențarea medicamentelor hipotensive și chiar a teofilinei. Totodată, are loc o ușoară și temporară vazodilatație care se manifestă direct. Aceiași proprietate se pare că intervine și în cazul azotemiei, deoarece se utilizează, în ultimele trei decenii, ca hipoazotemic și antinefritic o plantă din America de Nord, *Lespedeza capitata* (*Leguminosae*), care conține un biramnozid al kempferolului.

După cel de al doilea război mondial, medicii olandezi au stabilit că diverse preparate din *Liquiritiae radix* au o fericită aplicație în gastroenterologie ca antispastice, în deosebi în tratamentul ulcerului gastric. Acestei acțiuni spasmolitice i se datorește utilizarea licviritiei, de atîta timp, în medicina empirică. Principiul activ, în acest caz, este tot o substanță flavonică și anume licviritozida (11).

În sfîrșit, flavonoidele mai potențează acțiunea acidului ascorbic, slăbesc acțiunea histaminei, prin inactivare și protejează organismul împotriva acțiunii nocive a radiațiilor UV și X. Se consideră, spre exemplu,

că acțiunea antiradiantă a hidroxietil-rutozidului (VENORUTON) față de mitocondriile izolate de șobolan, ar avea loc ca urmare a influențării fosforilărilor oxidative.

S-a mai dovedit că unele flavone au acțiune antibacteriană și antivirotică (K. Böhm, 1959).

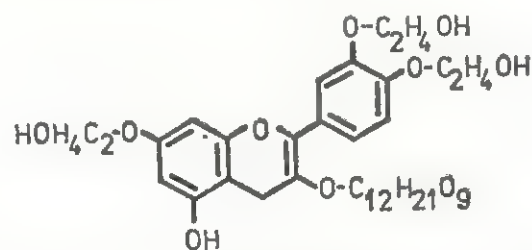
Ca mecanism de acțiune chemoterapic se admite că flavonele inhibă succinoxidaza și colinacetilaza, prin forma lor chinonică în care trec în urma oxidării.

În concluzie, după Martini, mecanismul posibil prin care flavonoidele mențin integritatea capilară se poate însuma astfel:

- a. efectul direct asupra capilarelor;
- b. potențarea acțiunii acidului ascorbic;
- c. inhibarea hialuronidazei;
- d. inhibarea histaminei prin acțiunea directă antihistaminică, prin inhibarea eliminării histaminei sau prin inhibarea formării sale;
- e. inhibarea oxidării adrenalinei;
- f. acțiune asupra timpului de sîngerare și coagulare.

În ultimii ani, în Statele Unite ale Americii îndeosebi, flavonele și preparatele cu flavone au fost incriminate ca lipsite de activitate farmacodinamică, chiar față de capilarele sanguine, datorită faptului că nu s-a reușit crearea unei hipovitaminoze P la nici un animal de experiență, prin administrarea unui regim lipsit de flavone.

Mai mult, derivați de semisinteză ai rutozidului, cum ar fi VENORUTON-ul (oxietilrutozid), au fost acuzați de a fi produs malformații și moartea fătului la femeile gravide care au luat VENORUTON în timpul sarcinii.



venoruton (7,3',4'-tris-(β-hidroxietyl)-rutozid)

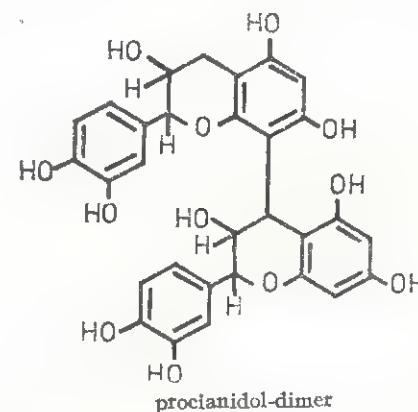
În schimb, preparatul RUTIN-S, realizat în Facultatea de Farmacie din Iași, a demonstrat atât farmacodinamic cât și clinic, reale proprietăți capilar protectoare, antihipertensive, vasodilatatoare, antiinflamatoare (Em. Grigorescu și colab., 1968).

În cadrul unor lucrări întreprinse cu multă perseverență, în ultimele două decenii, J. Masquellier (1972) a arătat că flavonele și flavonolii au o slabă acțiune farmacodinamică, iar acțiunea capilar protectoare este cea mai nespecifică.

După acest autor, procesele de oxido-reducere celulară cer prezența concomitentă a factorilor P și a vitaminei C, numai sub această formă fiind posibilă starea normală a organismului; epicatehina și leucoantocianidolii sînt de o mie de ori mai activi decît cvercetul și, în prezență de

urme în alimente, asigură activitatea vitaminică P, normală. Cum leucoantocianidolii și catehinele sînt mai stabile sub forma dimerilor flavanici, Masquellier consideră aceste combinații ca adevărate provitamine, propunînd denumirea de „vitamină C₂” pentru compusul activ.

Operînd cu leucoantocianidol (FLAVAN), Masquellier și colaboratorii săi (1969), au arătat că odată eliberată în organism, prin depolimerizare, vitamina C₂ se unește cu vitamina C, într-un complex activ și avînd totodată posibilitatea să se unească cu proteinele celulare, permite pătrunderea în celulă, pe această cale, a mai multor molecule de vitamină C, pentru fiecare moleculă de vitamină C₂. Se atribuie astfel vitaminei C₂ un rol de transportor activ.



procianidol-dimer

Leucoantocianidolii marcați cu ¹⁴C au fost identificați, foarte repede după administrare, în mucoasa stomacală, în peretele vaselor și în cartilagiile intervertebrale, fapt care se constată în mult mai mică măsură pentru cvercetul și rutozid.

În sfîrșit, saturarea cu vitamină C a organismului se obține cu mult mai ușor cu fructe proaspete, sau în prezență de vitamină C₂, decît cu acid ascorbic pur.

Ca rezultate ale cercetărilor din ultimii ani, am mai amintit pe cele ale lui Dobberstein și colab., (1977), care au scos în evidență acțiunea antineoplazică și antitrombotică a unor flavone metoxilate, ca și cele ale lui Villar și ale școlii sale (1985), privind acțiunea antiulceroasă a flavonelor din speciile de *Sideritis*. Se remarcă, în această direcție, în special hipolaetin-8-glucozida care a dovedit o acțiune net antiinflamatoare față de efectele ulcerogene acute, acțiune dublată de o toxicitate practic inexistentă (Esplugues și colab., 1982).

Se cunosc, în prezent, numeroși compuși chimici, distribuiți în natură în toate organele plantelor și care sînt inhibitori ai unor sisteme enzimice, printre care cei care inhibă acțiunea fosfodiesterazei (FDE). Dintre cei care ne interesează, în capitolul de față, catehinele sînt inhibitori mai slabi decît flavonele și flavonolii.

S-a stabilit corelația evidentă între acțiunea spasmolitică a flavonelor și activitate lor de inhibitori ai fosfodiesterazei (spasmoliză pe aortă de șobolan izolată).

În timp ce alți cercetători au pus la punct teste biochimice, colectivul lui Anton a cercetat interrelațiile structură-acțiune. Pe scurt catechinele sînt inhibitori slabi ai fosfodiesterazei ($I_{50} = 500 \mu\text{M}$ pentru naringenină) în timp ce antocianidolii ionizați ($I_{50} = 7,8 \mu\text{M}$ pentru pelargonidol), flavonele (apigenol $I_{50} = \mu\text{M}$) și flavonolii (kempferol $I_{50} = 2,7 \mu\text{M}$) sînt inhibitori buni.

Dintre cei mai eficienți inhibitori ai fosfodiesterazei utilizați, din toate categoriile de clase chimice, este amentoflavona, o bisapigenină, activă față de fosfodiesteraza inimii de bovină de la $0,12 \mu\text{M}$ (I_{50}) și încă ceva mai activă față de fosfodiesteraza plachetelor umane.

În general, s-a stabilit existența unei corelații între efectul de inhibare al fosfodiesterazei de către flavonoide și acțiunea lor spasmolitică asupra aortei de șobolan. De asemenea, autorii au găsit o interrelație, prin intermediul calciului ionic liber în plachete, în creșterea AMP-ului ciclic al plachetelor și unele dintre funcțiile lor între care, agregarea plachetară. Măsurători privind agregarea plachetară și secreția de serotonină au fost făcute de Beretz și colaboratorii săi, folosind plachete umane agregate și trei agenți agreganți diferiți.

Una dintre flavonoidele cele mai comune, cum ar fi cvercetolul, afectează agregarea plachetară indusă, in vitro, prin ADP, care induce agregarea plachetară fără a declanșa secreția conținutului granular.

În general, cvercetolul și alte flavonoide inhibă totodată și secreția de serotonină indusă de collagen, sau trombină. Flavonoidele, potențează de asemenea, acțiunea prostaciclinoi PGI_2 (agent antiagregant secretat de endoteliul vascular). În prezența unei cantități de doar $10 \mu\text{M}$ cvercetol, efectul prostaciclinoi se dublează. Se poate presupune că flavonoidele acționează printr-o varietate de mecanisme (de exemplu, asupra ATP-azei membranare sau asupra prostaglandin-sintetazei).

Aceste rezultate sînt deosebit de interesante, de cînd se știe că plachetele sanguine joacă un rol fundamental în hemostază, în patologia vasculară, în inițierea trombozei și în apariția și progresivitatea aterosclerozei.

Cu toate acestea, interpretarea rezultatelor ridică o seamă de probleme. Dacă astfel de acțiuni au fost determinate in vitro, este necesar și posibil ca ele să aibă loc și in vivo? Flavonoidele naturale sînt metabolizate în organism iar efectele lor sînt probabil transitorii sau poate chiar inexistente. Fără să mai spunem că rezultatele înregistrate in vitro, cu enzime și plachete, sînt diferite de cele in vivo.

Studiind acțiunea de inhibare a efectului carcinogen al benzo-pirenelui, care provoacă adenom pulmonar la șoarece, Watenberg și colab. (1970) au arătat că naftoflavona prezintă o puternică acțiune, prin inducerea benzo-piren-hidroxilazei, pentametoxi-cvercetolul o acțiune intermediară (50%), pe cînd rutozida este fără efect. O serie de antociani (cianidolul), flavone, flavonoli și flavanonoli, inhibă hepatotoxicitatea indusă cu tetraclorură de carbon, protejînd îndeosebi aspartat-amino-transferaza (Perissoud și col., 1986).

Toate cele arătate în rîndurile de mai sus pledează pentru menținerea flavonoidelor în arsenalul terapeutic.

Întrebări. Flavonoidele sînt utilizate sub diverse forme medicamentoase, pentru acțiunile enumerate mai sus, în chimia analitică drept

reactivi de culoare sau de chelatare, sau în industria chimică drept materii colorante, iar în industria alimentară ca antioxidanți pentru grăsimi.

Ca o sinteză a celor mai utilizate produse vegetale, redăm în tabelul 52, cîteva din aceste utilizări, tipul de flavonoide și produsele vegetale respective

TABELUL 52 A

Lista celor mai folosite produse vegetale cu flavonoide

Utilizarea terapeutică	Tip de flavonoide	Specii vegetale
Antihemoragice, antisclerotice	flavone, flavanone	<i>Citrus</i> bioflavonoide (hesperidină, eriocitrină, rutozidă și derivați semisintetici <i>Sophora</i> sp., rutozidă industrială
Antiinflamatoare, antiedematoasă Coronardilatatoare inotrop pozitive Spasmolitică	rutozidă, hidroxietyl-rutozidă, RUTIN-S flavone, flavonoli, biflavonoide flavonoli, calcone	<i>Crataegus</i> , <i>Arnica</i> , <i>Ginkgo</i> , procianidoli <i>Chamomilla</i> (glicozidele apigenolului), <i>Glycyrrhiza</i> (izolciviritigenol) <i>Silybum</i> , <i>Silimarina</i> <i>Helichrysum</i> <i>Trifolium</i> , <i>Medicago</i> , <i>Cicer</i> , <i>Genista</i>
Antihepatotoxice Coleretică Estrogenă	flavono-lignane flavone izoflavone	<i>Tilia</i> , <i>Spirea</i> , <i>Sambucus</i> <i>Betula</i> , <i>Ononis</i> , <i>Solidago</i> , <i>Viola</i> , <i>Virgaurea</i> , <i>Orthosiphon</i>
Diaforetică Diuretică	flavonoli flavone, flavonoli	

Bibliografie

1. ANTON R., HAAG M., KUBALLA B. — Advances in Medicinal Phytochemistry, Ed. D. Barton & W. D. Ollis, J. Libbey Eurotext, Montrouge/Fr., 1986.
2. BERETZ A., STOCLET J. C., ANTON R. — Planta Med., 39, 1980, 236.
3. BERETZ A., STIERLE A., ANTON R., CAZENAVE J. P. — Biochem. Pharmac., 27, 1982, 3597.
4. BOHM B. A. — The Flavonoids, J. B. Harborne, T. J. Mabry, Helga Mabry, Chapman and Hall, London, 1975.
5. CHOPIN J., BOUILLANT L. — The Flavonoids, op. cit., cap. 12, 632.
6. ESPLUGNES J., VILLAR A., ALCARAZ M. J. — Plant. Méd. Phytothér., 16, 1982, 137.
7. GABOR M. — Abriss der Pharmakologie von Flavonoiden, Akademiai Kiadó, Budapest, 1975.
8. GEIGER H., QUINN C. — The Flavonoids, op. cit., cap. 13, p. 692.
9. LEETE E. — J. Nat. Prod. (Lloyd), 45 (5), 1982, 605.
10. PERISSOUD D., TESTA B. — Arzneim. Forsch., 36 (11), 1986, 1249.
11. PLOWMAN J., NARAYANAN V. L., DYKES D., SZARVASI E., BRIET P., YODER O. C., PAULL K. D. — Cancer Treat. Rep., 70 (5), 1982, 687.
12. VENKATARMAN K. — The Flavonoids, op. cit., cap. 6, p. 286.
13. VILLAR A., JIMENEZ A., MANEZ S. — Pharmazie, 40 (10), 1985, 731.
14. WAGNER H. — Infrared Spectroscopy of Flavonoids, Oxford—London—Edimburg—New York—Paris—Frankfurt, Pergamon Press, 1964.

6.1.1. Sophorae flos

Acest produs este constituit din bobocii florali recoltați de la planta *Sophora japonica* L., arbore din familia *Leguminosae*, denumit popular salcîm japonez. Fiind un arbore exotic, din China, Coreea și Japonia, la noi în țară este cultivat numai în scopuri ornamentale, găsindu-se prin parcuri, cimitire și mai rar prin grădini.

Este un arbore înalt de 20–30 m, cu frunze imparipenat compuse, formate din 5–11 foliole, cu flori galbene grupate în panicule piramidale terminale și fructe sub formă de păstăi cărnoase, indehiscente, strungulate între semințe, lungi, de 5–10 cm.

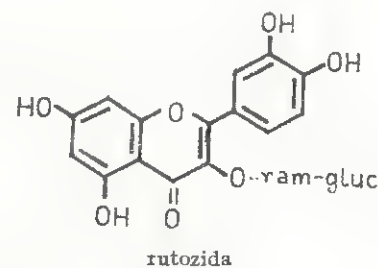
Obținerea produsului. Se recoltează bobocii florali, cînd au ajuns la dimensiunea maximă și au culoare verde gălbuie. Uscarea se face pe cale naturală, sau în uscătoare artificiale la temperatură de maximum 40°C, pentru a feri produsul de brunificare. Uscarea se consideră terminată atunci cînd produsul se sfarmă bine între degete.

Caractere macroscopice. Bobocii florali au culoarea generală galben verzuie, în stare uscată, deoarece caliciul este de culoare verde pecînd corola, nedeșfăcută, are o tentă gălbuie. Desfăcută, la lupă, o floare prezintă o alcătuire tipic papilionată, formată dintr-un caliciu cu cinci dinți, dintre care cei doi posteriori, mai mari și rotunjiți, și o corolă din cinci petale alb verzui, cu nuanță galbenă. Androceul este format din zece stamine libere (diferență de salcîmul obișnuit) și un ovar super, stipitat.

Lungimea unei flori este de 1–1,5 cm, gustul este ușor amarui, mucilaginos, iar mirosul lipsește.

Caractere microscopice. Într-un preparat superficial, privit la microscop, se pot deosebi printre elementele florale obișnuite, peri tectori monocelulari, mai rar pluricelulari, foarte verucoși, adesea recurbați la bază.

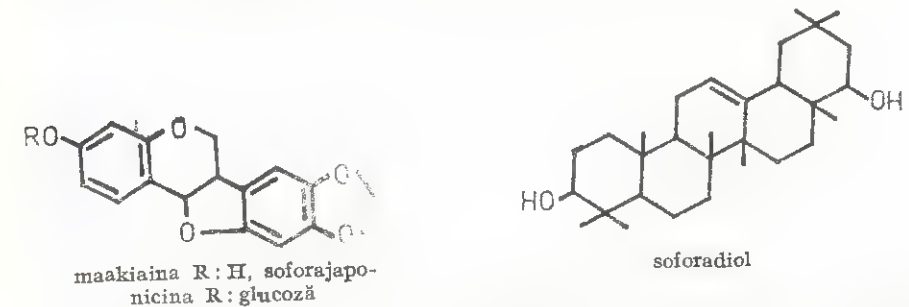
Compoziția chimică. Componentul principal al bobocilor de salcîm japonez este rutozida, 3-rutinozida cvercitolului. Acest compus se găsește în boboci în proporție de 12–20%, dar D. Gr. Constantinescu și colab., au stabilit un conținut variabil de 13–34 g%. Conținutul crește rapid în perioada de maturare a bobocilor ca să scadă, tot așa de rapid, imediat după înflorire.



Florile și bobocii de salcîm japonez mai conțin soforajaponicina, care este un pterocarpan glicozidat (S. Shibata, Y. Nishikava, 1963) și maakiaina care este agliconul său, soforaflavonoizida care este kemiferol

, -3-soforozida, precum și izoflavone aflate în cantitate mai mare în fruct ca soforicozida (genistein-4'-glucozida) și soforobiozida (genistein-4'-soforobiozida) (C. P. Falshaw și colab., 1964).

Mai conțin betulinol, soforadiol (un alcool triterpentic pentaciclic) (T. Kariyone și colab., 1956), mucilagii pectine.



Obținerea rutozidei. Datorită importanței sale terapeutice, în prezent se cunosc numeroase patente pentru fabricarea industrială a rutozidei, dintr-o varietate de materii prime vegetale. Cea mai eficientă dintre acestea, rămîn totuși bobocii de salcîm japonez.

În general, se efectuează o extracție la cald cu diverse concentrații de metanol, sau alți alcooli inferiori, se îndepărtează solventul, se reia cu apă la fierbere și se lasă se depună rutozida brută, prin repaos la rece 12–24 ore. Rutozida brută, astfel obținută, se decolorează și delipi-dează cu solvenți nepolari (benzen) și printr-o nouă cristalizare la rece se obține rutozida pură. Uneori se aplică separarea prin cromatografie pe coloană de diverși adsorbanti.

Se prezintă ca o pulbere fină, microcristalină, gălbuie sau gălbui cenușie, insipidă, inodoră, cu p.t. = 185°C.

Identificare. Extractul apos, obținut prin fierberea cu apă a pulberii de flori, trebuie să prezinte pozitivă reacția cianidului, să producă o colorație verde cenușie cu clorura ferică și galbenă cu clorura de aluminiu. Cea mai eficientă identificare se realizează prin cromatografie pe strat subțire de celuloză sau poliamidă.

Determinare cantitativă. Farmacopeea Română Ed. VIII-a preconizează metoda de dozare gravimetrică a rutozidei din flori însă, deoarece atât în produsul ca atare cît și în rutozida de extracție este însoțită întotdeauna și de o oarecare cantitate de cvercitol liber, provenit prin hidroliză, este bine să se utilizeze metoda fotocolorimetrică Constantinescu — Oțeleanu (1956), cu triclorură de stibiu. Mai sensibilă, această metodă permite, totodată, să se determine cele două substanțe una în prezența celeilalte. În produsul vegetal, Farmacopeea Română Ed. VIII-a cere un conținut de cel puțin 12% rutozidă (P. 280, 1965). Farmacopeea Română Ed. IX-a prevede numai o determinare spectrofotometrică a rutozidei din substanță sau preparate medicamentoase (p. 566, 1976).

Acțiune și întrebuințări. Produsul vegetal nu se folosește ca atare, ci numai ca materie primă pentru obținerea rutozidei, în vederea utilizării sale în industria chimico-farmaceutică. Rutozida face parte din com-

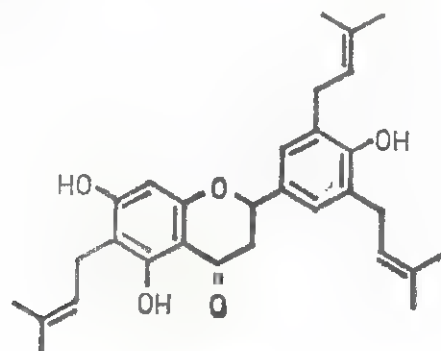
ponența următoarelor produse farmaceutice: RUTOZID, comprimate ce conțin 0,02 g rutozidă pură; TAROSIN, comprimate de rutozidă asociată cu acid ascorbic; RUTOZID fiole, soluție injectată în propilenglicol; RUTIN—S, comprimate și unguent, obținute din produsul de condensare al rutozidei cu acidul epsilon-amino-caproic; VENORUTON, care este bi- sau tri-O-etoxirutozida.

Rutinul este un diminuant al fragilității vasculare și permeabilității capilarelor sanguine. Se asociază la medicația diuretică, vazodilatatoare și sedativă. Se administrează în hemoragii și fragilitate vasculară, în boli infecțioase însoțite de creșterea permeabilității capilarelor (purpură de origine vasculară). De asemenea, pentru prevenirea accidentelor vasculare se administrează în boala hipertensivă. Este un bun adjuvant în pregătirea preoperatorie.

Este folosit pentru combaterea diatezelor hemoragice, hipertensiunii arteriale, aterosclerozei, a inflamației seroaselor (pleurezii, peritonite, poliartrite). Din acest punct de vedere preparatele VENORUTON și RUTIN-S s-au dovedit superioare rutozidei, ca atare. (Em. Grigorescu și colab., 1968). O-hidroxietyl-rutozida s-a dovedit a avea efect și în boala de radiație (H. Braun, 1970; K. H. Kärhcer, 1973; G. Müller și colab., 1973). Asociat cu cumarine VENORUTON a dat rezultate multumitoare ca anticoagulant și în afecțiuni venoase (H. Köstering și colab., 1985).

* *

În ultimele două decenii s-au intensificat cercetările în legătură cu studierea și a altor specii de *Sophora*. Cel mai mult a fost cercetată specia *Sophora subprostrata* Chun, cunoscută de mult timp în medicina tradițională chineză sub denumirea de Guang Dou-gen (K. Kyogoku și colab., 1972). În rădăcinile acestei specii au fost identificate substanțe flavonoide ca soforadina, soforanona, soforadocromena, soforanocromena, precum și esterii ai acidului cafeic, 1-maakiaină și genisteină (K. Kyogoku, 1973). De curând au fost obținute și alte flavonoide care, ca și soforadina, sînt prenil-flavanone. Toate aceste substanțe au dovedit o netă acțiune antiulceroasă.



soforadina

Tot acțiune antiulceroasă a dovedit și flavona (2',4',7-trihidroxi-5-metoxi-8-hidroxi-prenil-flavanona) (N. R. Farnsworth, G. A. Cordell, 1976) obținută din specia siberiană *Sophora flavescens* Ait. În aceeași specie au mai fost identificați alcaloizi ca matrina, baptifolina, anagerina, N-oxidul matrinei, soflanol și metil-cistină. De altfel, A. S. Sadykov și colaboratorii săi au identificat trei tipuri de alcaloizi în diferite specii de *Sophora*, și anume cu nucleu chinolizidinic, derivați de citizină și derivați de sparteină.

* *

Ca sursă vegetală de rutozidă, pretabilă extracției la nivel industrial, în afară de speciile de *Fagopyrum*, s-au dovedit și frunzele de *Eucalyptus macrorrhyncha*, al cărui conținut în rutozidă poate ajunge până la 8—10%.

Bibliografie

1. GRIGORESCU EM., STĂNESCU U. — Farmacognozie, Edit. IMF—Iasi, vol. I, 1974.
2. KYOGOKU K., HATAYAMA K., YOKOMORI S., SAZIKI R., NAKANE S., SASAJIMA M., SAWADA J., OHZEKI M., TANAKA I., — Chem. Pharm. Bull., 27 (12), 1979, 2943.
3. ABDEL-BAKY A. M., MAKBOUL M. A. — Fitoterapia, 52 (6), 1981, 257.

6.1.2. Betulae folium

Sub această denumire se înțeleg frunzele recoltate de la specia *Betula verrucosa* Ehr. (sin. *B. alba* L.; *B. pendula* Roth.; *B. lobulata* K.; *B. rombifolia* T.; *B. major*), denumită popular mesteacăn sau mesteacăn alb.

Se prezintă ca un arbore cu scoarța netedă, albă, care se desprinde în fișii inelare de culoare albă ca hîrtia, are o înălțime de pînă la 20—30 m, cu ramuri pendule. Frunzele sînt triunghiular ovate sau romboidale, pețiolate. Florile sînt reunite în amenți, cei masculi lungi, cilindrici, apar în anul precedent și ierneză descoperiți, pe cînd cei femeli scurți, ovoizi, apar la vîrfurile unor ramuri scurte, foliate, în anul înfloririi. Înfloresc în februarie—martie, iar fructele sînt amare mici.

Specia, originară din America de Nord, este frecventă la noi prin zăvoaie, de-a lungul rîurilor și văilor din regiunea de cîmpie pînă în etajul montan inferior.

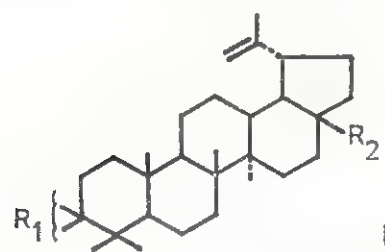
Caractere macro- și microscopice. Sînt frunze triunghiular-ovate sau romboidale, acuminate, cu marginea inegal dințată, glabre, pețiolate, lungi de 4—7 cm, cu o lățime de circa 4 cm. Pe nervurile frunzelor mature și la vîrfurile dinților marginali, pe ambele fețe, se pot observa glande brune.

Culoarea este verde, cu numeroase puncte brune. Prin conservare culoarea devine brun-roșietică, datorită polifenolilor care se oxidează. Posedă un miros slab aromat iar gustul este amar.

Secțiunea transversală prezintă o structură heterogen asimetrică, cu un fascicol libero-lemnos colateral, protejat de două calote periciclice fibroase, sclerificate și rari peri tectori unicelulari, sclerificați. Perii glan-

dulari alcătuiți dintr-o glandă pluricelulară cu celule dispuse radiar, cu un conținut brun, corespund punctelor de culoare închisă de pe epidermă. Este prezent oxalatul de calciu sub formă de cristale prismatice și druze, mai ales în vecinătatea periciclului.

Compoziția chimică. Unii autori (E. Steinegger, R. Hänsel, 1963) atribuie, îndeosebi saponinelor, activitatea terapeutică a produsului, însă acestea se găsesc în cantitate de circa 3% și sînt întrecute de cea a flavonozidelor. Ele sînt formate din derivați ai nucleului de lupan, așa cum se poate constata din schema alăturată (fig. 287).



Denumirea	R ₁	R ₂
betulinol (betulină)	H,OH	CH ₂ OH
aldehida betulinică	H,OH	CHO
acetat de aldehidă betulinică	H,OAc	CHO
acid betulinic	H,OH	COOH
acid betulonic	=O	COOH
acetat de betulinat de metil	H,OAc	COOCH ₃
acid platanic	H,OH	COOH
acid 3-dehidro-platanic	=O	COOH

Fig. 287 — Structurile derivaților cu nucleu lupanic

Ele sînt întrecute de activitatea diuretică a flavonoidelor, constituite din hiperozidă, miricetol-3-digalactozidă, 5-hidroxi-7,4'-dimetoxi-flavona, catechine (A. Elbanowska, F. Kaczmarek, 1966), dar la această acțiune probabil însă că participă, sinergic, și unele componente terpenoidice.

Frunzele de mesteacăn mai conțin 0,05—0,1% ulei volatil în compoziția căruia s-a determinat salicilat de metil, acid behenic, α- și β-cariofilen, cariofilen-oxid, α- și β-betulenol, acetat de α-betulenil, precum și un alcool alifatic triterpenic, betulaprenolul, probabil înrudit cu scvalenul (J. Bergman, B. O. Lindgren, C. M. Svahn, 1965).

Mai conține o glicozidă fenolică, betulozida, al cărui aglicon, betuligenolul, este 1-hidroxi-4-(3-butanol)-benzenul, două glicozide ale linaloolului și anume betulalbozida A (9-β-D-glucopiranozida-9-oxi-linalolului) și

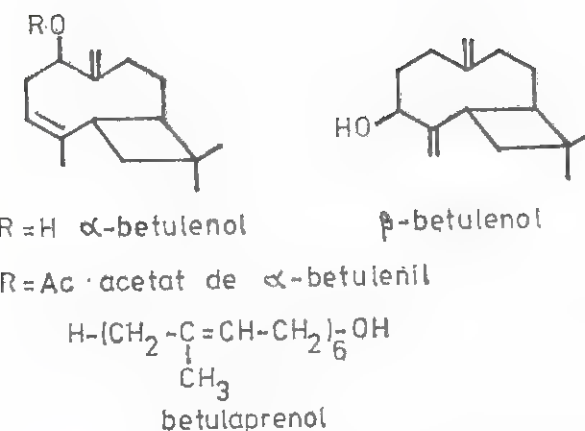
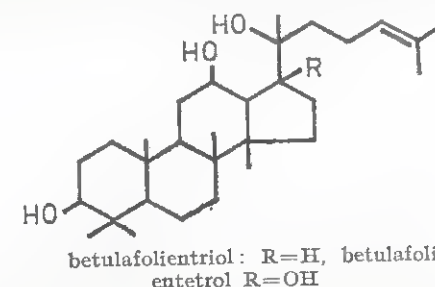


Fig. 288 — Derivați ai betulenolului

betulalbozida B (1-β-D-glucopiranozida 1-oxi-linalolului), precum și doi fitosteroli, betulafolientriolul și betulafolientetraolul. Alte componente sînt 5—9 taninuri catehice, glucide, vitamină C, substanțe rezinoase.



Acțiune și întrebuințări. Frunzele de mesteacăn exercită o puternică acțiune diuretică, însă fără a prezenta iritații la nivelul țesutului renal, ca în cazul administrării fructelor de ienupăr. Acțiunea sa terapeutică se datorează, de fapt, unui sinergism între flavone, saponine și ulei volatil. Pe de altă parte însă, față de părerile de mai sus, devenite clasice, Elbanowska și Kaczmarek (1965) au arătat că în frunzele tinere există o cantitate mare de saponine care au, dimpotrivă acțiune antidiuretică; abia frunzele mature, conținând predominant flavone, dezvoltă acțiunea diuretică cunoscută. Astfel acțiunea cea mai intensă nu o au frunzele tinere, cînd se recomandă recoltarea, ci cele mature de la sfîrșitul verii, cînd conțin maximum de flavonozide și minimum de ulei volatil și saponine.

Frunzele de mesteacăn mai posedă proprietăți diaforetice (sudorifice), avorizînd eliminarea acidului uric și a colesterolului. Aceste acțiuni justifică utilizările sale ca antireumatic, fapt pentru care intră în compoziția a numeroase specialități. Se mai administrează în febra tifoidă și tifos, cu acțiune antitermică.

Intră în compoziția CEAIULUI ANTIREUMATIC ȘI DIURETIC N.2

În unele regiuni este folosită scoarța speciei *Betula lenta*, pentru conținutul său mai bogat în salicilat de metil, tot în scopuri antireumatice.

Bibliografie

1. TSCHESCHE R., CIPER F., BREITMAIER E., — Chem. Ber. 110, 1977, 3111.
2. ILEA L., FILIPAȘ V., BAN I. — Symposium Flavonoidae, Cluj-Napoca, 1984.

6.1.3. Cerasi stipes

Produsul este format dintr-un amestec de pedunculi recoltați de la fructele mature ale arborilor *Cerasus vulgaris* Mill. (sin. *Prunus cerasus* L.), cireșul și *Cerasus avium* (L.) Munch., vișinul, ambele din familia *Rosaceae*. Cireșul este originar din Europa, Asia occidentală și Africa de Nord, pe când vișinul este răspândit spontan în peninsula Balcanică și Asia Mică. Ambii arbori sînt, în schimb, mult cultivați.

În urma unor cercetări exhaustive s-a constatat că produsul comercializat de către unitățile Plafar este constituit din pedunculi recoltați de la cireșul amar, cireșul de cultură și de la vișin (Em. Grigorescu și colab., 1964).

Obținerea produsului. Produsul este obținut în perioada recoltării fructelor pentru consumul alimentar, adică în lunile iunie—Iulie. Uscarea are loc pe cale naturală, la soare, sau în uscătoare de mare capacitate.

Caractere macroscopice. Se prezintă sub formă de fragmente subțiri, de 0,5—1 mm, și lungi de 4—5 cm. Sînt cilindrice, însă la cele două capete se lărgesc circular. Culoarea este brun verzuie, frecvent brun roșcate. Mirosul este slab caracteristic, iar gustul amărui și astringent.

Compoziția chimică. Conțin flavonoide, saponine, săruri de potasiu, taninuri catehice, proantocianidoli. Aceștia din urmă pun în libertate, prin solvoliză, un singur monomer antocianic și anume, clorhidratul de cianidol. La dozare, în cozile de cireș s-a obținut un conținut de 4,2 g%, iar în cozile de vișin, 3,1 g%. Valoarea maximă a fost obținută pentru pedunculii recoltați de la soiul de vișine „Morela neagră”, ajungînd la 6,03%.

Dintre flavone, au fost identificate dihidrovogonina, genisteina, naringenolul și cvercitolul. Dihidrovogonina este mai abundentă în codițele de cireș.

Acțiune și întrebuințări. Acțiunea farmacodinamică este determinată de sinergismul dintre flavonoide, saponina și săruri de potasiu. Reprezintă unul dintre cele mai utilizate diuretice vegetale. În tratamentul cu acest diuretic se recomandă administrarea de pînă la 5 litri decoct pe zi.

Intră în compoziția CEAIULUI DIURETIC.

Produsul a fost oficializat în Farmacopeea Română Ed. VIII-a.

Bibliografie

1. NAGY L., RÁCZ G., — Symposium Flavonoidae, Cluj-Napoca, 1984.

6.1.4. Citrusbioflavonoide

Flavonele din pericarpul diferitelor fructe de la specii de citrice, cu acțiune capilar protectoare, au fost denumite „citrusbioflavonoide”. Se folosesc, în acest scop, în deosebi, resturile de pericarp de lămii, portocale, grapefruits, chitră, mandarine, rămase de la industrializarea acestor fructe pentru obținerea de sucuri. Astfel de resturi sînt extrase cu soluții alcaline diluate, apă fierbinte și amestec de apă-izopropanol. De fapt, principiul activ din diverse specialități industriale, este constituit din concentrate, mai mult sau mai puțin purificate, din aceste extracte.

În cea mai mare parte sînt constituite din amestec de hesperidozidă și eriodictiozidă (citrina lui Szent—Györgyi), dar mai sînt însoțite și de alte flavonoide polimetoxilate, sau numai agliconii acestora. Un alt component important, dar care nu ajunge la concentrația primelor două citate, este naringina.

Intr-un studiu cantitativ privind concentrația hesperidinei și naringinei în cojile diferitelor specii și varietăți de portocale, Moastafa și col., au furnizat valorile din tabelul 52.

TABELUL 52 B

Specia	Hesperidol	Naringenol
<i>Citrus aurantium</i>	10,00(±0,08)	3,26(±0,1)
<i>Citrus sinensis</i> var. sweet	4,06(±0,1)	3,50(±0,08)
Abo-surra	4,69(±0,1)	3,83(±0,09)
Baladi	6,25(±0,09)	4,58(±0,01)
<i>Citrus nobilis</i>	7,37(±0,07)	7,00(±0,07)
<i>Citrus limonis</i>	6,88(±0,08)	0,00(±0,00)

S-a experimentat, *in vitro*, efectul inhibitor al citroflavonoidelor asupra agregării plachetelor sanguine. Hesperidozida singură nu inhibă agregarea, ceea ce înseamnă că eriodictiozida este cea activă, cu alte cuvinte flavanona cu funcția orto-difenolică liberă. Totodată, *in vivo*, soluția de citroflavonoide reduce semnificativ stresul respirator provocat cu ADP.

O acțiune interesantă au arătat-o flavonele din frunzele de citrice, ca nobiletina, tangeritina, 5,4'-dihidroxi-6,7,8,3'-tetrametoxiflavona. Au fost puse în evidență corelații complexe între compușii indicați și rezistența diferitelor specii de *Citrus* față de atacul ciupercii *Deuterophoma tracheiphyllo* (M. Piatellin, G. Impellizzeri, 1971).

În diferite preparate farmaceutice complexul flavonic din citrice este asociat cu diverse alte substanțe medicamentoase, dar în special cu acid ascorbic.

Bibliografie

1. MOASTAFA S. M. I., ATTIA I. A., HASSAN N. A. — Fitoterapia, 55 (5), 1984, 295.
2. ZARAGOZA F., IGLESIAS I., BENEDI J., FIDIZ-CORBEIRA P. — Fitoterapia, 56 (6), 1985, 343.

6.1.5. *Crataegi folium, flos, fructus*

În literatura de specialitate, inclusiv în Farmacopeea Română, se prevede că aceste produse sînt constituite din florile, însoțite sau nu de frunze, sau fructele mature, recoltate de la două specii de *Crataegus*: *C. monogyna* Jacq. (Lindman) și *C. oxyacantha* L., (sin. *C. laevigata* (Poir.) de Candolle), din familia *Rosaceae*. Ambele specii sînt denumite popular păducel.

În alte țări se recoltează aceste produse numai de la specia *C. oxyacantha*, pe cînd cercetări întreprinse în țara noastră au stabilit că în ceaiurile comercializate de Plafar se găsesc, aproape în exclusivitate, fructe și flori provenind de la specia *C. monogyna* (Em. Grigorescu, V. Nuțu, S. Cristea, 1961).

Se prezintă ca arbuști sau arbori de talie mică, răspîndiți în Europa, Asia, Africa de Nord și naturalizați în America de Nord, de multe ori cultivați. La noi sînt întîlniți în pădurile de șes și de munte, pe marginea zăvoaielor, în marginea culturilor, uneori cultivați în scopuri ornamentale.

Tufișurile foarte dese, prezintă numeroase ramificații prevăzute cu spini, cu frunze lobate dispuse altern și flori albe grupate în corimbi. Fructul este o drupă mică, cărnoasă, de culoare roșie și care toamna conferă întregului arbust un aspect caracteristic.

Obținerea produsului. Florile se recoltează la începutul lunii aprilie cînd încep să se deschidă, cu indicația de a fi culese pe timp uscat, însoțit. În caz contrar, îndeosebi dacă timpul este și umed, florile, foarte fine, se brunifică imediat. Se culeg prin strujire, evitînd ruperea cu un fragment mai lung al pedunculului, ceea ce descalifică produsul.

Uneori se culege întreaga inflorescență cu frunzele însoțitoare.

Transportul se face în coșuri de năiețe căptușite cu hîrtie, iar uscarea trebuie să fie rapidă, la 35°C, în straturi subțiri, pentru a evita brunificarea.

Fructele se recoltează toamna, cînd au ajuns să aibă o culoare roșie vie, desprinzîndu-le cu mîna de pe arbuști, fără peduncul. La uscarea lor se pot utiliza temperaturi pînă la 70°C, în uscătoare artificiale, asigurînd o bună ventilație și eventual întoarcerea lor din timp în timp.

Caractere macroscopice. Florile sînt constituite pe tipul 5, posedînd cinci sepale, cinci petale, 15—20 stamine, cu antere de culoare neagră la *C. monogyna* și de culoare roșie, la *C. oxyacantha*. Ovarul este unilocular la prima specie și bi- sau trilocular la cea de a doua.

Florile de *C. monogyna* prezintă un singur stil, în timp ce florile de *Crataegus oxyacantha* prezintă 2—3 stiluri.

Fructele sînt globuloase, ușor ovale, cu caliciul persistent la capătul anterior, zbîrcite în urma uscării, lungi de aproximativ 1 cm, de culoare roșie portocalie, roșie brună cînd se învechesc, avînd în interior unul sau 2—3 sîmburi ovali (după specia producătoare). Mirosul lipsește la ambele produse, pe cînd gustul este slab astringent la flori și dulceag, ușor astringent la fructe.

Caractere microscopice. Într-un preparat superficial din flori, se observă peri unicelulari, îngroșați, îndoiți la vîrf. În pulberea de fructe se poate

constata prezența celulelor pietroase de diferite forme și dimensiuni și a fragmentelor de parenchim cu cristale prismatice de oxalat de calciu.

Compoziția chimică. Asupra principiilor active din produsele vegetale obținute din speciile de *Crataegus*, s-au dus și se mai duc încă discuții. Deoarece atît florile, fructele, cît și frunzele conțin cantități apreciabile de flavonozide, le studiem la această clasă de compuși.

Cercetări întreprinse în R. P. Bulgaria (M. Nikolov, 1971—1973), au stabilit că în florile și frunzele de *C. monogyna* se găsesc aproximativ 17 compuși flavonici printre care amintim: cvercetol, kempferol, hiperozidă, cratezidă, luteolin-glucozida, vitexina (vitexol), saponaretina (saponaretol, izovitexol), orientina (orientol), monoacetil-homoorientina (monoacetil-homoorientol), vitexin-ramnozida (vitexol-2''-ramnozida), monoacetil-vitexin-ramnozida, saponaretin-ramnozida, orientin-ramnozida, homoorientin-ramnozida, 6,8-di-C-glucozil-apigenolul. Petricici și Servis au determinat 1,1—2,28% flavonozide exprimate în rutozidă, în produsul uscat.

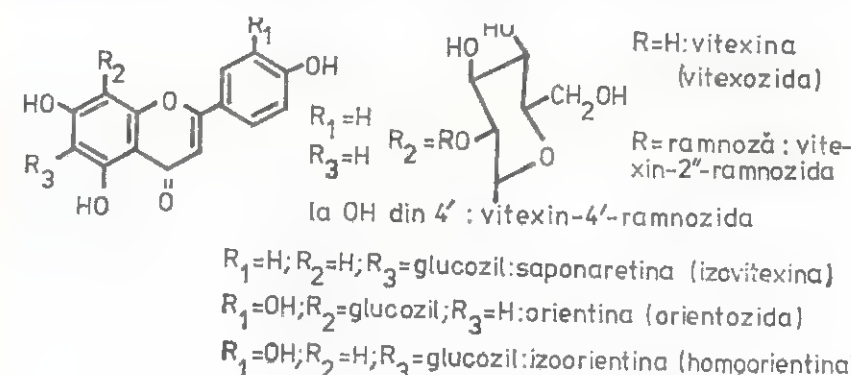


Fig. 289 — Structura derivaților de vitexină

După J. Fiesel (1965) în *C. oxyacantha* predomină vitexin-4'-ramnozida, pe cînd în *C. monogyna*, vitexin-(2''-acetilglucozil)-4'-ramnozida. Pe de altă parte, s-a mai stabilit că în frunze predomină, ca și în flori, derivații vitexinei, pe cînd flavonozida predominantă în fructe ar fi hiperozida. Într-un studiu privind concentrația în substanțe flavonice, exprimate în cvercetol, în frunzele de origine micro- și macroblastică ale unor varietăți de *C. monogyna*, Kisgyörgyi și colab., au stabilit următoarele valori; în dinamică:

Frunze de origine microblastică

05.1983	07.1983	09.1983
0,776%	0,856%	0,986%
0,744—	0,872—	0,944—
0,760—	0,792—	—

Frunze de origine macroblastică

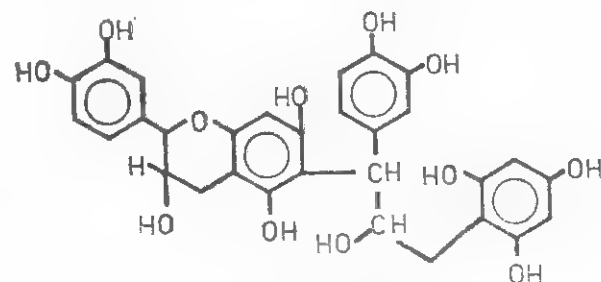
0,568%	0,516%	0,504%
0,640—	0,564—	0,616—

Încă mai de mult a fost pusă în evidență prezența L-epicatehinei și a D-catehinei, alături de leucoantociani și flobafene, mai ales în compoziția fructelor (W. Rewerski, 1971). Studii întreprinse în Rusia au stabilit că în fructe se găsesc 0,42—1,54% taninuri catehice; 0,08—1% catehine libere și leucoantociani. În fructele verzi se pot găsi 51,5—65 mg% flavonoide, în fructele verzi ajunse la dimensiunile maxime 81,4—92,1 mg%; la începutul coacerii 25,6—32,6 mg%; iar în fructele coapte 81,4—92,6 mg% flavonoide. Repartizate pe componente chimice, s-au obținut următoarele rezultate:

	catehine mg%	antociani mg%	leucoantociani mg%
fructe verzi	232—360	290	980
fructe verzi la dimens. maxime	540—678	—	—
fructe la începutul coacerii	168—260	—	—
fructe coapte	542—680	3240	345

(V. P. Petrova, 1972, 1973; A. S. Vecher, 1971).

În mediu acid catehina deschide ciclul piranic, conducând la un produs polifenolic, difenilpropanic. Acest produs de degradare se condensează cu o nouă moleculă de L-epicatehină rezultând, în cele din urmă, un dimer, flavan-condensat, care se pare că este dotat cu activitatea farmacodinamică cea mai intensă (H. Boser, K. W. von Eickstedt, H. Giretz, 1962).



● flavan condensat

Alți autori consideră a exista și procianidoli, sau chiar un bflavan (4,8-bis-epicatehina). Astfel de derivați pot fi însă intermediari în procesul de flobafenizare al leucoantocianidolilor și catehinelor (W. Reverski, 1971). Acțiune farmacodinamică, altădată socotită ca principală, au și corpii cu reacție acidă și structură triterpenică pentaciclică, care au fost descoperiți în număr destul de mare în florile și fructele de *Crataegus*. (U. Fiedler, 1956). Aceștia sînt acizii ursolic, oleanolic, crategolic (2 α -hidroxioleanolic), acantolic și neotegolic. Acidul neotegolic este un izomer al acidului crategolic, iar acidul acantolic este un derivat trihidroxi-mono-carboxilic cu structură, de asemenea, triterpenică pentaciclică.

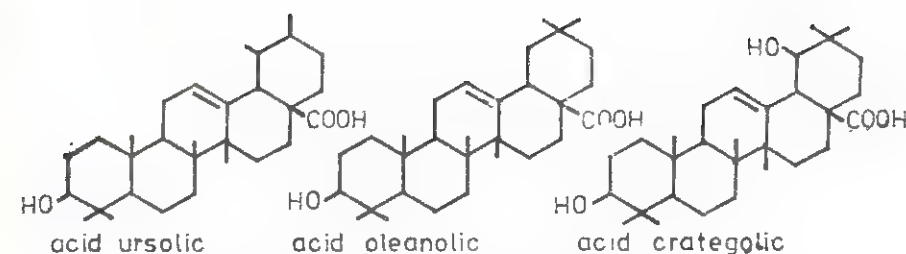


Fig. 290 — Structurile acizilor triterpenici

Un al treilea grup de principii active, după toate probabilitățile, sau cel puțin substanțe care alcătuiesc complexe sinergice, este constituit din derivați aminici ca: etilamină, dimetilamină, trimetilamină, izobutilamină, izoamilamină, etanolamină (colamină), colină, acetilcolină, ca și aminopurine ca adenina, adenzina, guanina și acidul uric.

În afară de aceste trei grupuri de substanțe considerate ca principii active au mai fost identificați o serie de compuși, în frunze, flori și fructe, ca esculozidă (existentă în cantitate mai mare în scoarța arbustului), β -sitosterol, acid clorogenic și cafeic, vitamine B₁ și C (30—120 mg% în fructe), caroteni (0,2—2,9 mg%) (H. Cekolinskaia, I. I. Tesisy, 1974). De asemenea, sorbitol, glucoză, zaharoză.

Identificare. După DAB IX, se identifică substanțele flavonice și acizii polifenol-carboxilici prin cromatografie pe strat subțire, în prezență de substanțe etalon, acid cafeic, acid clorogenic, rutozidă, hiperozidă.

Determinarea cantitativă. Pe cînd Farmacopeea Română ed. a VIII-a nu prevede decît determinarea extractivului, DAB IX fotolorimetrică.

Acțiune și întrebuințări. La început s-a stabilit că acțiunea farmacodinamică principală a preparatelor de *Crataegus* este cea de sedativ cardiac și nervos, fiind uneori recomandat ca înlocuitor de valeriană. Mai apoi s-a pus, însă, în evidență acțiunea vasodilatatoare asupra coronarelor.

Mai întîi s-a considerat că adevăratele principii active sînt acizii triterpenici, cercetări mai aprofundate arătînd însă că acești acizi izolați în stare pură, și sub formă de săruri, nu posedă nici un fel de activitate sedativ-cardiacă și slabă vasodilatatoare.

Prima proprietate semnificativă care a condus la utilizarea în terapeutică a preparatelor de păducel, a fost activitatea cardiovasculară. A fost pusă în evidență acțiunea simpatolitică, hipotensivă, vasodilatatoare și sedativă asupra SNC. Acțiunea asupra miocardului este aproape nulă, ea exercitîndu-se direct asupra vaselor, dilatăndu-le.

Calea de administrare a preparatelor, per os sau intravenos, nu aduce nici o schimbare calitativă a acțiunii. Acțiunea tonogenă asupra mușchiului cardiac se pare că este legată de pigmenții antocianici, și probabil de leucoantociani, pe cînd acizii triterpenici posedă o activitate coronardilatatoare. Injectarea intravenoasă a unui extract alcoolic la cîine, determină o dilatare a vaselor coronare, mărește activitatea respiratorie și diminuează conținutul în oxigen al sîngelui.

Fracțiunile flavonice determină o economisire a consumului de oxigen, provoacă dilatarea coronarelor și acționează favorabil asupra cordului.

Acțiunea în legătură cu irigarea cordului și a creierului s-ar datora acizilor triterpenici, pe când creșterea energiei miocardice se datorește flavonelor și produselor lor de transformare. Hipotensiunea se manifestă și la animalele atropinizate și este însoțită și de o acțiune histaminică.

Pe baza cercetărilor întreprinse s-a demonstrat, pe rând, că acțiunea asupra circulației coronare și cerebrale, activitatea cardiacă și circulatorie, acțiunea hipotensivă, se datoresc atât pigmentilor antocianici cât și derivaților flavonici, acizilor triterpenici sau compușilor heptahidroxi-flavan-glicozidici.

S-a încercat să se facă corelări între conținutul în diversele principii active și acțiunea farmacodinamică. Astfel triterpenele care se găsesc în fructe în cantități de 1,19—3,58% sînt mai abundente în fructele imature, și în cantitate mai mare în flori și frunze decît în fructe (I. I. Cekolinskaia, 1980).

Fracțiunea flavonoidică izolată din florile de *Crataegus*, conținînd 27,2% hiperozidă și 10,6% vitexin-ramnozidă, contribuie la creșterea debitului coronarian cu 57%, pe cînd fracțiuni cu doar 8% hiperozidă și 20,4% vitexin-ramnozidă, îl face să crească doar cu 15% (J. Sajner, 1958). Unii autori atribuie aceiași acțiune, în bună parte, l-catehinei din frunze (W. Schwabe, 1960). În cercetările recente s-au dovedit deosebit de activi oligomerii procianidolilor și, dintre aceștia, în special flavan condensatului (brevet japonez, 1960).

Acțiune hipotensivă au mai arătat și colina și acetil-colina (V. S. Satine, 1965).

În cercetări mai recente (1985), s-a injectat intravenos soluție de hiperozidă extrasă din păducel, la cîine cloralozat, în doze de 1 mg/kg, perfuzat 30 minute cîte 0,1 mg/kg/minut. La început, s-a înregistrat o cădere foarte importantă a presiunii arteriale, de 72 mm Hg, care se reduce după 5 minute, ca la 30 minute să fie de 25 mm Hg, $p < 0,05$, întovărit de o scădere a rezistenței arteriale sistemice.

Hiperozida nu aduce, deci, decît un efect hipotensiv trecător și un efect vasodilatator periferic, puțin susceptibil de a explica efectele anti-hipertensive ale extractului total.

G. Pintilie și colab. au folosit un preparat debalastat, cu un conținut de minimum 10% flavonozide, exprimate în rutozidă, pentru determinarea acțiunii în insuficiențe coronariene și miocardice, în deficiențe cardiovasculare datorate hipertensiunii și nevrozelor cardiace.

Gristescu și colab. au folosit, la rîndul lor, extracte flavonoidice din flori și frunze de *Crataegus monogyna*. S-au urmărit efectele hemodinamice coronariene și sistemice, performanța cardiacă și toxicitatea acută. S-a folosit un model experimental original, realizat pe iepure, prin determinarea continuă a debitului coronarian (măsurat prin determinarea pletismografiei de impedanță), a tensiunii arteriale (prin cateterism arterial și conectarea la un traductor de presiune) și a derivatei acesteia (dT/dt). Pentru prelucrarea datelor obținute s-au folosit două programe implementate pe calculator (Prelstat și Prelgraf).

Rezultatele obținute în urma determinărilor au arătat că extractele flavonoidice cercetate, administrate intravenos, în doză de 20 mg/kg, determină creșterea debitului coronarian cu 40%, scăderea rezistenței co-

ronariene cu 40%, scăderea tensiunii arteriale cu 20—30% și creșterea performanței cardiace cu 19%. Studiul a dovedit că doza de 4000 mg/kg, administrată pe cale orală la șoarece, a constituit o doză bine tolerată.

Concomitent, s-a întreprins un studiu comparativ al extractelor preparate de autori, față de lactat de prenilamină (2 mg/kg), izosorbid dinitrat (0,25 mg/kg) și preparatul bulgăresc CRATAEMON. S-a constatat că preparatele autorilor au fost superioare, ca efect, medicamentului CRATAEMON.

Într-o altă serie de experiențe, aceiași autori au stabilit, cu extracte îmbunătățite calitativ, un efect coronaro-dilatator manifestat printr-o creștere a debitului cu 50—73% și o scădere a rezistenței coronare cu 60%. Efectul asupra circulației sistemice s-a manifestat prin scăderea presiunii arteriale cu 30—35%.

Beuscher a determinat creșterea fagocitozei și activitatea enzimatică lizozomală pe macrofagi peritoneali de șoarece. Macrofagii induși printr-o singură aplicare cu un preparat vegetal de ridicare a rezistenței (ESBERITOX) au demonstrat că macrofagii activați cu tioglicolat posedă, în cultură, o activitate a hidrolazelor lizozomale și o fagocitoză crescută față de *Staphylococcus aureus*.

Toate acestea conduc la concluzia că acțiunea farmacodinamică și terapeutică a păducelului, nu se datoresc unei singure substanțe, sau unei grupe limitate de substanțe chimice ci tuturor principiilor care se asociază. Cu alte cuvinte, sub acest aspect, nu trebuie restrînsă utilizarea sa la manifestarea majoră a unei singure componente ci trebuie considerată activitatea conjugată a unui *fitocomplex*.

Preparatele de *Crataegus* induc o mai bună circulație la nivelul coronarelor, ceea ce are drept rezultat scăderea predispoziției la accesele de angor, ca și la înlăturarea tulburărilor coronariene subiective.

Acțiunea imediată asupra celulelor musculare ale cordului are drept rezultat o mai bună hrănire a acestora și, prin aceasta, intensificarea acțiunii lor. Relația circulație—tonus este mult îmbunătățită, printr-o reglare și normalizare a activității inimii. În acest fel se poate explica scăderea tensiunii arteriale, deoarece o acțiune hipotensivă directă nu a fost dovedită.

Preparatele de păducel au dat rezultate bune și în tratamentul tulburărilor de ritm cardiac. Acționează în sensul eliminării extrasistolelor de orice geneză și a înlăturării acceselor de tahicardie paroxistică.

Cercetări recente au demonstrat acțiunea de beta-blocant a extractelor totale de păducel.

Preparatele de *Crataegus* se recomandă în degenerări ale cordului și scleroză coronariană la persoane în vîrstă, pentru tratamentul unui cord hipertonic, în insuficiență a miocardului după boli infecțioase și aritmii cardiace. În tratamentul sclerozei coronariene și angor pectoris, se recomandă *cura* cu preparate de păducel, dat fiind aproape completa sa lipsă de toxicitate.

După cercetări mai recente, aceeași acțiune de îmbunătățire a circulației o au preparatele de păducel și la nivel cerebral. Alfluxul de sînge crește, consumul de oxigen este mărit, chiar randamentul în folosirea randamentului oxigenului este îmbunătățit.

Caractere macroscopice. Frunzele posedă o formă caracteristică, bilobată, în sensul că de-a lungul nervurii mediane, la partea superioară sînt mai mult sau mai puțin sectate, ceea ce împarte frunza în doi lobi. Lung pețiolate, au o formă de evantai, cu baza triunghiulară iar marginea superioară, semicirculară. Posedă numeroase nervuri care pornesc de la baza pețiolată, desfășurîndu-se sub formă radiară ceea ce contribuie la aspectul de evantai. Sînt groase, pielose, ridate datorită nervurilor, cu marginea superioară inegal emarginată, de culoare verde deschis. Gustul este slab astringent iar mirosul lipsește.

Lungimea, fără pețiol, este de 4—6 cm iar lățimea de 6—8 cm.

Compoziția chimică. Frunzele de *Ginkgo* conțin substanțe flavonice, îndeosebi ca glicozide ale kempferolului, cvercetolului și luteolului, primele două fiind sub formă de O-acil-glicozide cu acidul p-cumaric. Mai conține biflavonoide, pînă în prezent fiind identificat ginkgetolul, izoginkgetolul și bilobetina. Tot din grupul flavonoidelor au mai fost puse în evidență aproape toate catehinele, leucoantocianidoli și procianidoli-dimeri (W. Baker și colab., 1963). Sciadopitizina este tot o biflavonă, descoperită în anul 1971 (B. K. Handa și colab.).

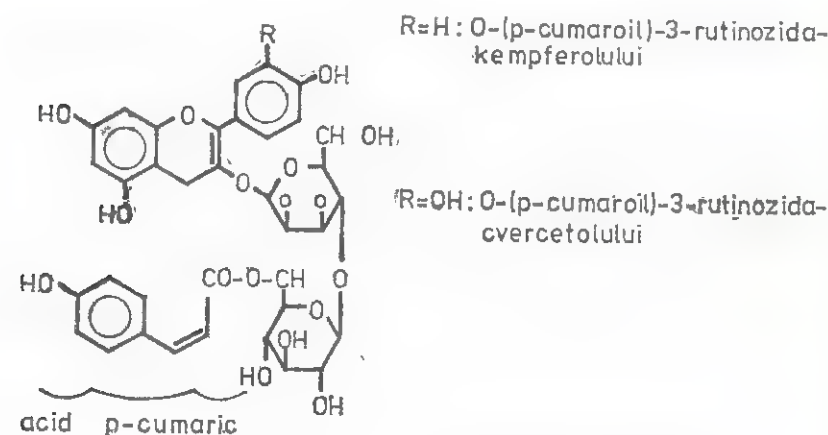


Fig. 291 — Structuri ale unor compuși flavonozidici

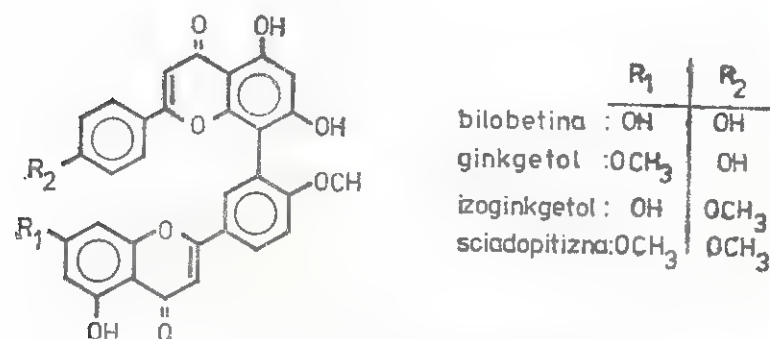
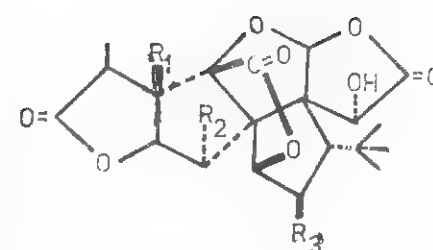
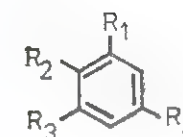


Fig. 292 — Biflavonoide structuri



ginkgolid	R ₁	R ₂	R ₃
A	OH	H	H
B	OH	OH	H
C	OH	OH	OH

Fig. 293 — Structuri ale gincolidelor A, B și C



	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
bilobol	-(CH ₂) ₇ -CH=CH-(CH ₂) ₅ -CH ₃	H	OH	OH
ginkgol	- " - " -	H	OH	H
acid ginkgolic	- " - " -	COOH	OH	H
acid ginkgolinic	-(CH ₂) ₁₃ -CH ₃	COOH	OH	H

Fig. 294 — Derivați ai acidului ginkgolic din fructe

Au mai fost puse în evidență lactone diterpenice, ginkgolidele A, B și C, precum și 2 lactone sescviterpenice, bilobalidul și bilobanona (H. Kimura, 1962). Mai conțin β-sitosteril-glucozida, acid șikimic, pinitol (3-metoxi-inozitol).

În fructe au fost găsiți acizi cu structură interesantă, alchil fenolici ca acidul ginkgolic și fenolii bilobol și ginkgol. Acidul ginkgolinic este derivatul hidrogenat al acidului ginkgolic (F. Feng-Yung și colab., 1952).

Acțiune și întrebuințări. Preparatele de *Ginkgo* acționează, în primul rînd, ca angioactivatori. Ca și la crataegus, este vorba de un fitocomplex cu predominanța flavonoidelor. Se pot considera trei acțiuni de bază ale unor astfel de preparate.

- acțiunea asupra microcirculației;
- asupra circulației periferice;
- asupra circulației venoase.

Extractul din frunze proaspete de *Ginkgo* denumit TE BONIN, are o acțiune vasodilatatoare și proprietăți de stimulare a circulației, mai ales la nivelul arterelor mici și medii, din zonele mai profunde. Viteza de circulație în zona capilară și în porțiunile terminale ale capilarelor crește la administrarea de TE BONIN.

Din această cauză, se administrează în tulburări circulatorii de gradul 1 și 2. Parcurusul se lungește astfel în *claudicatio intermitens*, iar în maldia Raynaud și alte stări spastice, ale vaselor, se realizează ameliorări subiective.

TEBONIN nu activează doar circulația periferică ci și pe cea cerebrală, în special în scleroza cerebrală.

Senzația de amețeală la persoanele mai în vîrstă se ameliorează iar capacitatea de reținere se îmbunătățește. Astfel, *Ginkgo* poate fi considerat un bun geriatric, și anume un fitogeriatric. Constatările clinice arată că influențează favorabil simptomatologia psihică, labilitatea afectivă, capacitatea de reținere și rezistența la oboseală a persoanelor în vîrstă. De asemenea, *Ginkgo* poate fi un remediu în angiopatia diabetică, atît de greu influențabilă pe cale medicamentoasă.

Un al treilea domeniu de indicații a extractelor de *Ginkgo*, sînt afecțiunile venoase unde efectul nu se produce doar asupra arteriolelor ci și asupra capilarelor și venulelor. Din acest motiv, preparatele sînt indicate în tratamentul complexului varicos, sindromului post trombotic și *ulcus cruris varicos*. În tratamentul acestor afecțiuni se administrează în asociere cu Heptaminol și Rutozid.

Pentru înregistrarea, la administrarea orală, a unui efect vizibil dozele trebuie să fie suficient de mari. Este de specificat că lipsa de toxicitate oferă posibilitatea unui dozaj convenabil.

Astfel, *Crataegus* și *Arnica* influențează coronarele, usturoiul și *Ginkgo* vasele periferice. Toate stimulează circulația cerebrală, însă dintre ele *Ginkgo* este cea mai activă.

Așa cum s-a arătat însă, *Ginkgo* acționează și în tratamentul varicelor, ceea ce îl face să constituie o verigă de legătură spre venotropele de predilecție, cum ar fi preparatele de castan.

Medicamentul TANAKAN, conținînd un extract de *Ginkgo*, se utilizează în insuficiență circulatorie cerebrală, sechele după accidente vasculare cerebrale și traumatisme craniene, tulburări vasculare periferice, afecțiuni neuro-senzoriale de origine circulatorie.

Cercetări privind repartiția și eliminarea compușilor bioactivi din *Ginkgo biloba*, pe șobolani, au arătat că parte din ei se găsesc în tractul gastro-intestinal, rinichi, plasmă, mușchi și ficat, fiind eliminați destul de repede. Partea cea mai mare se găsește, însă, în diferitele compartimente cerebrale (cortex, cerebel, trunchi) iar remanența lor în aceste zone este de 6—16 ori mai mare ca în plasmă. În aceeași măsură se acumulează în ochi, tiroidă și suprarenale. De altfel, Schaffler și Reeh, au cercetat influența extractului (TEBONIN) asupra reacției oculomotorii și a unor reacții complexe, la hipoxie, pe voluntari. Trebuie menționat că preparatele de *Ginkgo* au o acțiune mult mai evidentă la bolnavi, decît la subiecți sănătoși.

Tot pe voluntari, pe grupe de vîrstă, între 57 și 77 ani, pacienții tratați dovedesc o îmbunătățire vizibilă a timpului de reacție în teste de apreciere a capacității intelectuale și de vigilență. Cu cît pacientul este mai vîrstnic, medicația este mai eficientă; la pacienții mai tineri efectul fiind mai puțin vizibil, așa cum au arătat Gessner și colab.

Kiegelstein și Heuer au determinat capacitatea de supraviețuire a șoarecilor supuși unei hipoxii normobare (3,5% O₂), la administrarea unor substanțe cunoscute a avea sau nu astfel de acțiuni. Preparatele de *Ginkgo* s-au arătat mai active decît cele cu vincamină sau DH-ergocristină.

Preparatele de *Ginkgo* au fost utilizate, din cele mai vechi timpuri, în medicina tradițională chineză și japoneză. Extractul de frunze a fost folosit ca tuberculostatic, pe cînd cel obținut din sarcotesta semințelor ca antiasmatic, antibronșitic și antigonoreic. De asemenea, inhibă activitatea unor dehidrogenaze.

Prin conținutul în substanțe flavonoide, preparatele de *Ginkgo* dau bune rezultate și în cosmetologie, favorizînd secreția sebacee a pielii uscate sau deshidratate (P. Rovesti, 1974). Stimulează sinteza prostaciclinelor din pereții vaselor și acționează în sensul inhibării sintezei de tromboxan.

Bibliografie

1. TOPA E. — Acta Bot. Horti Bucurestiensis, 1977—1978, p. 41.
2. VINCIBERI F. F., VINCENZINI M. T., VANNI P. — Riv. Ital. EPPOS, 63 (2), 1981, 79.
3. SCHAFFLER K., REEH D. W. — Arzneim. Forsch., 35 (II)/8, 1985, 1283.
4. GESSNE B., VOELP A., KLASSER M. — Arzneim. Forsch., 35(II)/9, 1985, 1459.
5. KRIEGLSTEIN J., HEUER H. — Arzneim. Forsch., 36(II)/11, 1986, 1568.
6. DRIEU K., MORBAU J. P., ECK C. R., MCCABE J., SKINNER S. — Flavonoids and Biflavonoids, Akad. Kiadó, Budapest, 1986.

6.1.8. *Helichrysi flos* (*Stoechados citrini flos*)

Sînt părțile aeriene înflorite ale speciei *Helichrysum arenarium* DC, compozită înîlnită frecvent prin zona colinară, pe terenuri și coaste nisipoase, însoțite, denumită popular siminoc. Este originară din toată zona temperată a Europei. Deoarece, în medicina tradițională este condiționată și comercializată sub formă de buchețele, produsul vegetal uscat a fost denumit flori de siminoc.

Este o plantă mică, herbacee, de 10—30 cm înălțime, cu frunze alungit lanceolate, pufoase, cu flori de tip compozee, de culoare galbenă.

Caractere macroscopice. Inflorescențele sub formă de corimbi, conțin calatidii scarioase, avînd în centru flori tubuloase, galbene în centru, iar pe margini bracteele de un galben auriu strălucitor. Deoarece își păstrează forma și culoarea nealterate și după uscare, lăsînd impresia de la început a fi uscate, se mai numesc și flori de paie sau imortele.

Compoziție chimică. Produsul vegetal conține în special flavonoide, în număr mare și care pot fi clasificate după structură astfel:

calcone: izosalipurpozida

flavone: heterozide ale luteolului și apigenolului

flavonoli: galangol (5,7-dihidroxi-flavonol), kempferol, cvercitol și glicozidele lor; compusul B al lui Hänsel este 6,7,8-trimetoxi-5-hidroxi-flavonol

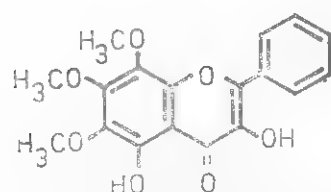
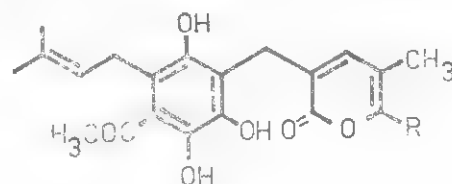
flavanone: naringenol și heterozidele sale

Flavonozida predominantă se pare că este naringenol-5-glucozida, denumită și heliczina. Heliczina A este izomerul (—)-glucozidic, în timp ce heliczina B reprezintă un amestec de diastereomeri ai sali-

purpozidei. Izosalipurpozida este 2', 4', 6', 4-tetrahidroxi-calcon-6-O-glucozida, care se pare că este însă un artefact. Tot o calconă este și izohelicrizina (G. Clair și colab., 1978).

Într-un studiu cantitativ, Ionescu și colab., au determinat în produsul uscat 4,69% flavone totale și 0,34% izohelicrizină.

Din siminoc, R. Hänsel și colab., (1965) au izolat pentru prima dată un auronol. De asemenea, au mai fost identificați doi compuși fenolici arenolul și izoarenolul, care mai conțin în formulă, alături de nucleul benzenic un nucleu piranic (J. Vrcok și colab., 1971).



arenol: R=CH₃, izoarenol R=C₂H₅, auronol (3,5-dihidroxi-6,7,8-trimetoxi-flavona)

Într-un studiu pe mai multe specii de *Helichrysum*, Bohlmann a pus în evidență existența unui număr de hemiterpenilflavone, alături de alte terpenoide.

Parfumul florilor de siminoc este dat de un ulei volatil, iar buchetul acestuia de o metoxi-7-hidroxi-ftalidă și de glucozida sa. Uleiul volatil este format din α-pinen, camfen, β-pinen, mircen, limonen, cineol, dimetil-4, 7-octen-6-on-3, linalool, 4-terpineol-1, borneol, acetat de neril, nerol, propionat de neril, geraniol, 2,5,7,9-tetrametil-2-decen-6, 8-diona. Prin antrenare cu vapori de apă se obține din produsul uscat un randament de 1%, pe când prin extracție cu solvenți volatili 2,5–9% (L. Peyron și colab., 1978).

G. Clair deosebește mai multe sortimente de siminoc și anume: imortele de Estérel de la *H. stochas* imortele de Corsica de la *H. italicum* ssp. *sertinum*; imortele iugoslave de la *H. angustifolium*, *H. arenarium* și probabil și *H. plicatum*.

În medicina tradițională din diverse țări, *H. arenarium* mai este amestecat cu speciile *annuum*, *bracteatum*, *viscosum* var. *bracteatum*, *angustifolium*, *graveolens*, *krausli*, *orientale*, *polyphyllum*. În toate aceste specii Clair și colab. au pus în evidență o gamă largă de substanțe flavonoidice.

Acțiune și întrebuințări. Experimentând pe animale Prokopenko și colab. (1972) au arătat că fracțiunea flavonică izolată, manifestă o acțiune de mărire a secreției biliare. Cvercetolul, kempferolul, naringenolul și izohelicrizina au cea mai mare activitate. Totodată, cvercetolul crește funcția de detoxifiere a ficatului și manifestă o accentuată activitate antiinflamatoare.

În medicina populară este folosit maceratul în rachiu sau lapte, pentru tratamentul afecțiunilor hepato-biliare, pe când în medicina tradițională germană se utilizează ca diuretic, în tratamentul reumatismului, gutei, afecțiunilor biliare sau în tulburări gastro-intestinale. În unele zone ale Rusiei este folosit și în afecțiuni genito-urinare.

În țări ca Belgia, Elveția, Polonia, Rusia produsul este oficializat prin farmacopeele respective.

În afecțiunile hepato-biliare, preparatele din siminoc măresc secreția biliară, diluează lichidul biliar, micșorează concentrația acizilor biliari și a bilirubinei, în acest lichid. Modifică raportul colesterol/acizi biliari, în sensul creșterii colaților, intensifică tonusul vezicii biliare, stimulează funcțiile secretoare ale stomacului și pancreasului, mărește diureza.

Utilizat în tratamentul colicistitelor, hepatitelor, colangitelor și ca colecistochinetic, produsul vegetal reduce greața, senzația de durere din regiunea ficatului, meteorismul, vărsăturile, conduce la dispariția colorării subicterice a sclerului și pielii, reduce dimensiunile ficatului mărit patologic.

Datorită compușilor fenolici cu ciclu piranic posedă proprietăți antimicrobiene remarcabile (N.G. Kovaleva, 1971).

Bibliografie

1. PEYRON L., ACCIARDI J., BRUNI B., ROSSI J. C., GRANGER G. — Riv. Ital. EPPOS, 60 (2), 1978, 79.
2. CLAIR G., JULIA M., PARIS R. R., PEYRON L. — Riv. Ital. EPPOS, 60 (3), 1978, 125.
3. BOHLMANN F., ZIESCHE J., MAHANTA P. K. — Phytochemistry, 18, 1979 1033.

6.1.9. Maydis stigma (Mălasea de porumb)

Sub această denumire se înțeleg de fapt stilurile și stigmatele recoltate de pe florile femele ale speciei *Zea mys*, din familia *Gramineae*, denumită porumb sau păpușoi, după regiune.

Obținerea produsului. Produsul se recoltează înainte de fecundare, ceea ce înseamnă la 3–4 zile după ieșirea din știulete a stigmatei și în orice caz, înainte de deschiderea florilor masculine. În această fază, produsul conține maximum de principii active; după polenizare, prin acțiunea tubului polinic se consumă toate substanțele active din conținutul stigmatei.

Uscarea se face, de preferință, pe cale naturală, la temperatură moderată, pentru a nu degrada substanțele active.

Caractere macroscopice. Se prezintă sub forma unei mase filamentoase, aglomerată în pachete, de culoare galben verzuie pînă la brun roșu.

cat. Stilurile sînt lungi de 0,5-20 cm, pe cînd stigmatetele sînt mult mai scurte, de 0,4—3 mm. Grosimea filamentelor este de 0,1—0,15 mm.

Mirosul produsului este slab particular iar gustul dulce, mucilaginos.

Compoziția chimică. Principiile active sînt constituite din substanțe flavonoide, saponine și săruri de potasiu care le conferă acțiunea farmacodinamică (G. Racz și col., 1962; Em. Grigorescu și colab., 1964). Mai conțin vitamine K, C, B₆, E, alantoină, stigmasterol, β-sitosterol, lipide, oze reducătoare, taninuri, ulei volatil, rezine, substanțe minerale.

Acțiune și întrebuințări. Produsul este larg folosit, atît în medicina cultă cît și cea empirică, ca diuretic. Acțiunea diuretică rezultă în urma sinergismului dintre flavone, saponine și sărurile de potasiu. Prezintă, de asemenea, proprietăți hemostatice, colagoge, laxative și hipoglicemizante. Proprietățile hipoglicemizante sînt intensificate dacă produsul este supus în prealabil fermentării.

Infuziile, decocturile, ca și tinctura și extractul fluid, sînt utilizate ca diuretic în litiază renală (pînă la 3—4 l de infuzie zilnic), insuficiență cardiacă cu oligurie, în gută, uricemie, artrism și ca antiinflamator în cistită cronică și cistopielită.

Intră în compoziția CEAIULUI DIURETIC Nr. 2 și Nr. 3, CEAIULUI HEPATIC.

Din semințele porumbului se obține uleiul de germeni de porumb bogat în acizi grași nesaturați, utilizat ca antiateromatos, iar din ciuperca ce parazitează știuleții de porumb, *Ustilago maydis*, se poate prepara un extract cu acțiune asemănătoare cornului de secară.

Bibliografie

1. CIULEI I., ALBULESCU D., REPTA M., PALADE M. — Farmacognozie, Ed. IMF—București, vol. II, 1980.
2. GRIGORESCU EM., STĂNESCU U. — Farmacognozie, Ed. IMF—Iasi, vol. I, 1974.

6.1.10. *Polygoni avicularis herba*

Reprezintă partea aeriană înflorită a speciei *Polygonum aviculare* L., polygonacee denumită popular troscot, troscotul sau sporiș. Este răspîndită în toate continentele, la noi în țară fiind comună în ogrăzi, locuri cultivate și virane.

Este o plantă anuală, cu tulpini lungi de 10—50 cm, cu noduri pronunțate, frunze alterne întregi, prevăzute cu ochree lung laciniată, de formă eliptică sau lanceolată, lungi de 1—3 cm. Florile axilare sînt grupate cîte 3—5. Sînt formate dintr-un perigon cu 5 lacinii, de culoare alb verzuie sau roșietică și prezintă 8 stamine, un ovar super terminat cu 3 stiluri. Fructul este o achenă însoțită de perigonul persistent de culoare brun negricioasă, cu o lungime de 2—3 mm.

Obținerea produsului. Recoltarea se face fie prin cosire, sau prin smulgerea întregii plante din pămînt în momentul înfloririi, urmată de îndepărtarea rădăcinii și a porțiunilor de tulpină lignificată, lipsită de frunze.

Uscarea are loc fie în poduri, fie în uscătorii la temperatura de 40°C.

Caractere macroscopice. Produsul vegetal prezintă caracterele menționate la descrierea plantei, este lipsit de miros, iar gustul este astringent.

Compoziția chimică. Partea aeriană înflorită conține flavonozide, ca avicularozida (arabinozida cvercitolului), taninuri, acizi organici, vitamină C, circa 3% săruri minerale cu predominanța bioxidului de siliciu

Acțiune și întrebuințări. Datorită proprietăților astringente intră în compoziția CEAIULUI GASTRIC Nr. 2, dar în medicina empirică mai este utilizat ca antihemoragic, în tratamentul litiazei renale, ca anti-reumatic. Datorită conținutului ridicat în siliciu se folosește și ca adjuvant în tratamentul tuberculozei pulmonare.

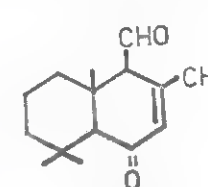
Bibliografie

1. CIULEI I., SOMMER L., ISTUDOR V. — Farmacognozie, Ed. IMF—București, vol. I, 1979.

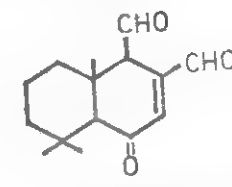
6.1.11. *Polygoni hydropiperis herba*

Reprezintă părțile aeriene înflorite și uneori fructificate, ale speciei *Polygonum hydropiper* L., denumită popular piper de apă sau dințele dracului.

Este o specie eurasiatică, comună la noi prin locuri umede, mlăștinoase, șanțuri. Este o plantă ierbacee, anuală, înaltă de 30—60 cm, cu tulpină care se pigmentează în roșu violaceu spre toamnă, prevăzută cu noduri acoperite de ochrei scurt ciliate, mai ales cele inferioare. Frunzele sînt lanceolate, ascuțite la extremități, cu marginea întreagă și prezintă o pată violacee în forma literei V pe fața superioară. Sînt lungi de 3—6 cm și late de 1—2 cm. Inflorescențe spiciforme, subțiri, lungi de 3—4 cm, sînt formate din flori verzi sau rozee, constituite dintr-un perigon tetralaciniat, cu 6 (8) stamine și ovar super cu 2—3 stiluri. Fructul este o achneă lungă de circa 3 mm, ascuțită la vîrf, însoțită de perigonul persistent.



tadeona



tadeonal
(poligodialdehida)

Produsul brut se prezintă, în stare uscată, ca o masă de culoare verde roșietică, alcătuit îndeosebi din frunze și tulpini, lipsite de miros și cu gust slab iute și astringent, deși în stare proaspătă toate organele plantei posedă un gust iute, de unde și denumirea populară.

Obținerea produsului. Recoltarea are loc în perioada de înflorire, iar uscarea se realizează pe cale naturală sau artificială, la temperatură de maximum 40°C.

Caractere macroscopice. Sînt cele prevăzute la descrierea plantei. Prin uscare gustul iute-arzător dispare aproape complet.

Caractere microscopice. În dreptul nervurii mediane, într-o secțiune transversală, prezintă 4—7 fascicule libero-lemnoase (E. Constantinescu, 1963), iar de-a lungul marginilor peri tectori, unicelulari, sclerificați, strînși în mănunchiuri compacte, piramidale.

Compoziția chimică. Hörhammer și colaboratorii săi (L. Hörhammer, R. Hänsel, 1953) au pus în evidență prezența a o serie de compuși flavonici, în cantitate de pînă la 3,5%, dintre care amintim rutozida, hiperozida, cvercitrözida, persicarina (3-bisulfatul de potasiu și izoramnetol), 7-metoxi-persicarina, ramnazina (3', 7-dimetoxicvercitol), 3-bisulfatul de potasiu și ramnazină, kempferol. Mai conține 3,8% taninuri mixte, ulei volatil, glucoză, levuloză, fitosteroli și vitamină K. De asemenea, au mai fost identificați acizii formic, malic, valerianic, iar dintre componenții uleiului volatil care imprimă acțiunea iritantă, iute, tadeona și poligodialdehida (tadeonal).

Produsul posedă proprietăți hipotensive și hemostatice, datorită prezenței flavonoidelor și vitaminei K. Este utilizat ca hemostatic în ginecologie, în hemoragiile provenite din atonie uterină, sub formă de extract fluid, cînd se poate înlocui extractul de *Hydrastidis rhizoma*. Cercetări efectuate la noi în țară de G.N. Ionescu, A. Repciuc și colab., 1953, au arătat că extractul fluid îl poate înlocui pe cel de *Secale cornutum*. Mai poate fi folosit în combaterea hemoptiziilor, a hemoragiilor gastrice, vezicale și hemoroidale.

Bibliografie

1. CIULEI I., SOMMER L., ISTUDOR V. — Farmacognozie, Ed. IMF—București, vol. I, 1979.
2. GRIGORESCU EM., I. CIULEI, STĂNESCU U. — Index Fitoterapeutic, Ed. Medicală, București, 1986.

6.1.12. Sambuci flos

Se înțelege prin această denumire florile separate din inflorescențe recoltate de la arbustul *Sambucus nigra* L. (*Caprifoliaceae*), denumit curent soc.

Originar din Europa, Asia occidentală și Africa de Nord, este comun la noi prin păduri, lunci, zăvoaie, de la cîmpie pînă în regiunea sub-alpină.

Este un arbust înalt de 4—5 m, cu tulpina ramificată, protejată de o scoarță verucoasă, cenușie verzuie. Ramurile poartă frunze mari, opuse, imparipenat compuse, din cinci foliole dințate pe margini. Florile de culoare albă, plăcut mirositoare, sînt reunite în cime corimbiforme plate, de 12—20 cm diametru. În stare proaspătă au un miros greșos.

Fructele sînt drupe mici, lucioase, negre, cu un suc violaceu. Conțin trei semințe alungite.

Planta înflorește în lunile mai-iunie cînd se face și recoltarea.

Obținerea produsului. Se recoltează inflorescențele fără pedunculi, cînd 75% din flori sînt deschise, în zile însorite, după ce s-a ridicat roua. Uscarea se face rapid la soare puternic sau în poduri acoperite cu tablă și bine aerisite, pentru evitarea brunificării. După 6—12 ore de uscare, se scutură inflorescențele pentru separarea florilor, se sitează și se continuă uscarea, dacă mai este nevoie. Uscarea se poate realiza și artificial.

Caractere macroscopice. Florile mici, alb gălbui, scurt pedunculate sau sesile, glabre, cu un diametru de 5—6 mm, sînt alcătuite pe tipul 5. Caliciul verde, gamosepal este terminat cu dinți mai scurți decît petalele. Corola gampetală, rotacee, este alcătuită din cinci lobi rotunjiți la vîrf. Androceul este format din stamine cu antere galbene, biloculare, concrescute pe tubul corolei. Gineceul infer, tricarpelat, se continuă cu un stigmat trilobat.

Mirosul este specific aromat, iar gustul mai întîi dulceag, mucilaginos, apoi iute amărui.

Compoziția chimică. Mirosul greșos al florilor proaspete este conferit de o serie de amine alifaticе și anume: etilamină, n-propilamină, izopropilamină, izobutilamină, izoamilamină, glicolaldehidă, hexan-2-al-1. Flavonele sînt reprezentate prin rutozidă, care poate ajunge pînă la 1,5% din produs, alături de hiperozidă și izocvercitrözidă. Mai conține ulei volatil, acizi cafeic, ferulii, clorogenic, liber și glicozidat, acid malic, taninuri, saponozide, glicozide ale acizilor ursolic și oleanolic, oze, mucilagii, săruri minerale.

În cantități reduse conține o glicozidă cianogenetică, sambunigrozida, sau glucozida benzaldehid-cianhidrinei. Prin hidroliză cu acizi diluați, asmbunigrozida se descompune în benzaldehidă și acid cianhidric, iar cu acizii concentrați conduce la sarea de amoniu a acidului fenil-glicolic, conform schemei de mai jos.

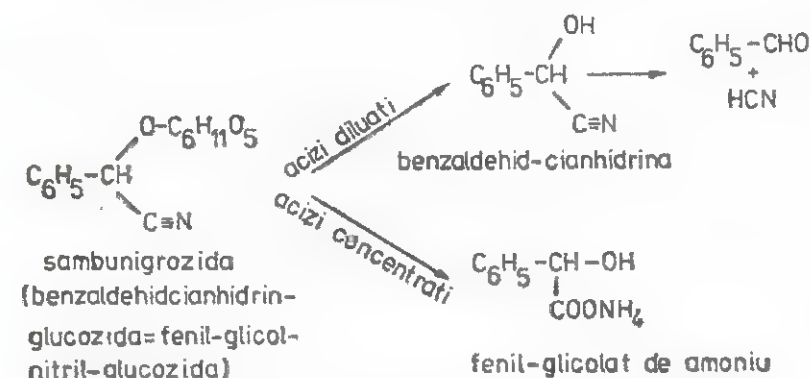


Fig. 295 — Hidroliza sambunigrozidei

Acțiune și întrebuiințări. Datorită flavonozidelor, acizilor polifenol-carboxilici, saponozidelor și nitratului de potasiu, posedă acțiune diuretică

și diaforetică (sudorifică). Mucilagul îi conferă proprietăți emoliente. Intră în compoziția CEAIULUI ANTIREUMATIC, DEPURATIV și SUDORIFIC.

Bibliografie

1. CIULEI I., SOMMER L., ISTUDOR V. — Farmacognozie, Ed. IMF—București, 1979.
2. GRIGORESCU EM., CIULEI I., STĂNESCU U. — Index Fitoterapeutic, Ed. Medicală, București, 1986.
3. RICHTER W., WILLUHN G. — Pharm. Ztg., 122, 1977, 1567.

6.1.13. Cardui mariae fructus (Silybi mariae fructus)

Reprezintă achenele care se recoltează de la scaetele denumit popular armurariu, respectiv specia *Silybum marianum* Gaertn. (sin. *Carduus marianus* L.), aparținând familiei *Compositae*. Este o plantă originară din zona mediteraneană, Africa de Nord, Asia Mică, și America de Sud, la noi în țară fiind numai cultivată.

Se prezintă ca o plantă robustă, cu frunze mari, spinoase, marmorate cu alb pe fondul verde și care îmbracă bine planta. Florile liliachii sînt organizate în antodii mari, pînă la 5–6 cm diametru, spinoase. Fructele sînt achene, recoltate de obicei fără papus, lungi de 6–8 mm, de culoare galben brună, cu gust amarui și lipsite de miros.

Compoziția chimică. Inițial, din fructele de armurariu a fost extrasă o substanță căreia i s-a dat denumirea de silimarina și care poate să ajungă opînă la 1,5% din conținutul fructelor. Mai tîrziu s-a constatat că silimarina nu este o substanță unitară, astăzi cunoscîndu-se mai mulți compuși cromanici care fac parte din acest complex.

Silimarina este un amestec format din silibină, silidianină și silicristină. Analizînd sistematic peste 100 populații de armurariu, Wagner și colaboratorii (1986) au constatat că varietatea cu flori albe diferă mult de varietatea cu flori violet, conținînd în plus silimonină și silandrină, care sînt, de fapt, 3-desoxi-izosilibină și 3-desoxi-silidianină. Utilizînd tehnici HPLC și HPTLC preparativă, din aceeași varietate cu inflorescențe albe mai izoează trei compuși: silihermina, neosilihermina A și neosilihermina B care, toate, sînt 3-desoxiflavanone. Silihermina este identică cu 3-desoxi-silicristina, în timp ce celelalte două sînt diastereomeri ai 3-desoxi-izosilicristinei, în care restul de alcool coniferilic este fixat la ciclul fenil în C'1 și C'2, cu formarea unei structuri dihidrobenzofuranică.

Silibina posedă cea mai puternică acțiune hepatoprotectoare, și cum substanțele de tip silibină sînt astăzi deosebit de apreciate în terapeutică, s-a încercat să se obțină prin sinteză americanina D, ca intermediar pentru prepararea silicristinei. Silibina, care în fructe mai este însoțită și de izosilibină, derivă aparent dintr-o moleculă de dihidroverceto și una de alcool coniferilic, dar identitatea structurală a americaninei A, respectiv D, cu catenele sudate în 2 a nucleului benzopiran, sugerează altă formare. (Wagner H., Hörhammer L., Münster R., 1968; Vogel G. și colab., 1975; Desplaces A. și colab., 1979; Takemoto T. și colab., 1975; Hansel R., și colab., 1976).

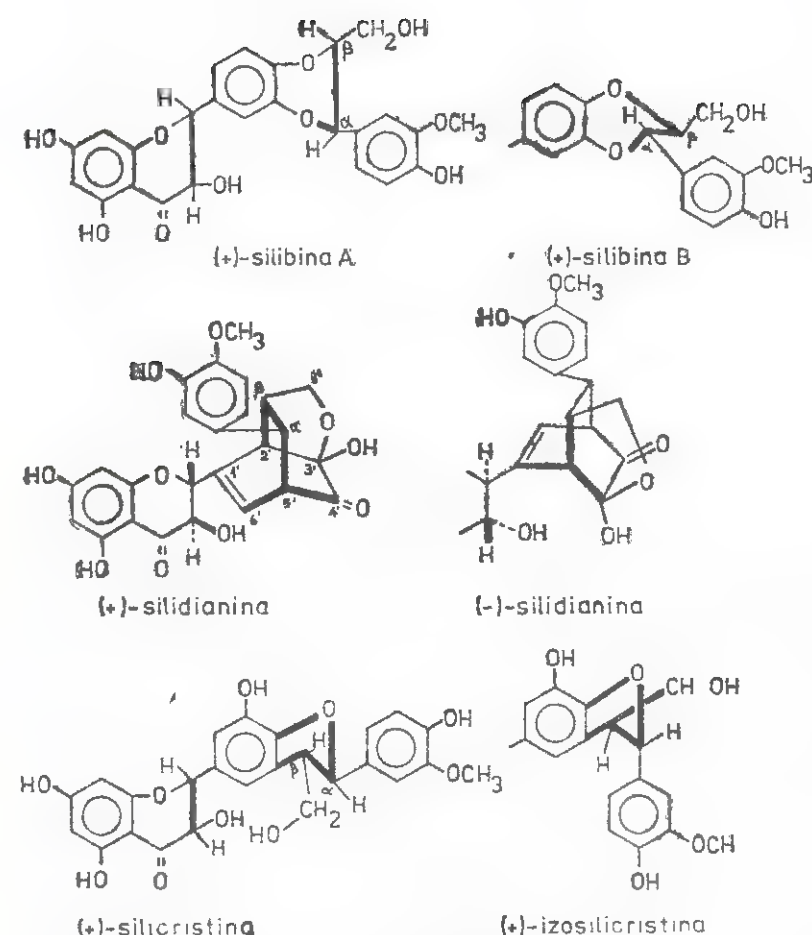


Fig. 296 — Structurile chimice ale compuşilor din fructele de armurariu

Fructele de armurariu mai coțin acid fumaric, tiramină și o substanță polinică, (3, 5, 7, 9)-tetraîn-(1, 11)-dodecadien.

Acțiune și întrebuințări. Deși utilizată de pe vremea lui Hyeronimus Bosch (1595), planta începe să devină cu adevărat un medicament hepatobiliar din secolul al XVIII-lea. În prezent, silimarina, sub denumirea medicamentului este indicat ca antihepatotoxic și protector al hepatocitelor și membranelor acestora, în tratamentul inflamațiilor hepatice, în ciroză hepatică și diverse hepatite, în tratamentul afecțiunilor hepatice cu tulburări funcționale care au apărut în urma unor intoxicații și, lucru foarte important, poate fi utilizată în scop profilactic pentru protecția celulelor hepatice atunci cînd există posibilitatea aportului unor substanțe care afectează ficatul (solvenți organici, derivați clorurați etc.).

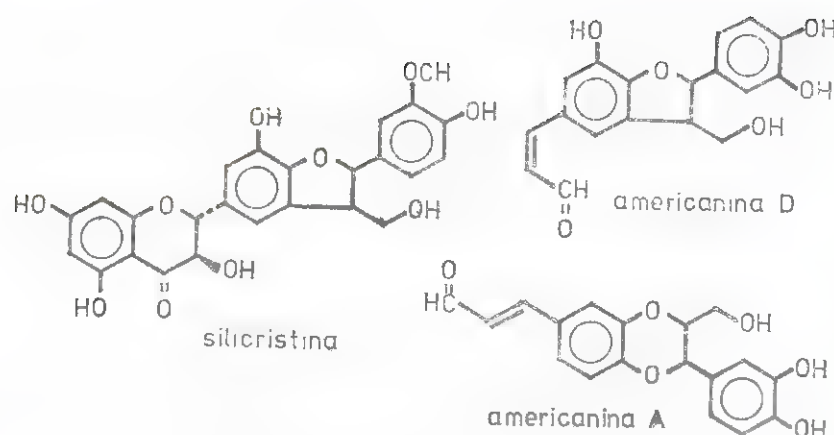


Fig. 297 — Structurile silicristinei, americaninei D și A

Experiențele pe animal au arătat că silimarina, are, pe de o parte, o acțiune necrotropă, antagonizând degenerescențele celulare hidropice, pe de altă parte, acționând lipotrop prin scăderea degenerescenței grase.

Cele mai importante experiențe au fost însă cele efectuate cu α -amanitină și faloidină, doi toxici hepatici, extrem de puternici, existenți în ciupercile genului *Amanita*. Față de aceste două substanțe, silimarina dezvoltă un efect de protecție a celulei hepatice, chiar, față de faloidină efectul silimarinei poate fi curativ.

Aceste demonstrații sînt foarte importante, deoarece ambele substanțe incriminate provoacă intoxicații hepatice grave care, pînă în prezent nu și-au găsit o rezolvare printr-o schemă de tratament adecvată. Mai mult, silimarina exercită o acțiune hepatoprotectoare și față de unele tetraciclone (Oxiteracina, Randonicina) înlăturînd efectele nocive ale acestora. De asemenea, este capabilă să protejeze celula hepatică față de acțiunea unor pesticide.

Silibina are cea mai puternică acțiune hepatoprotectoare față de intoxicația cu tetraclorură de carbon. Testele farmacodinamice folosesc fie silibină, fie silimarină, deci amestecul celor trei izomeri.

Sonnenbichler folosește modelul sintezei de ARN pe nucleu izolați (din celula hepatică), iar Hikino modelul hepatocitului.

În primul caz, se măsoară creșterea sintezei de ARN prin determinarea ratei de incorporare a ^3H -UTP în diferite specii de ARN hepatic.

Cel de al doilea procedeu a confirmat rezultatele obținute pe animale, silibina demonstrînd activitate maximă față de citotoxicitatea tetraclorurei de carbon. Interesant este faptul că 3-desoxi-derivații au dovedit (în special silandrina și 3-desoxi-silicristina) acțiune puternică în timp ce silicristina și silidianina, au acțiune slab protectoare. Pe de altă parte

însă, silidianina are activitate protectoare maximă față de alterările provocate cu galactozamină.

Precursorii biogenetici, taxifolina și eriodictiolul, sînt inactivi față de sistemul de testare cu CCl_4 , dar eriodictiolul are acțiune hepatoprotectoare față de alterările galactozamin-provocate. Testînd activitatea cvercitolului, izoramnetolului, eupatolitinei, cirzimaritinei, cirzilineolului, doar cvercitolul și izoramnetolul au activitate slabă.

În testul pe acizi nucleici, din 35 compuși flavonici testați, Sonnenbichler constată că flavanonele taxifolina și hesperitina, mai puțin gosi-petina, irigenina, flavanol și catehina stimulează sinteza de ARN. Se pare că flavanolignanele îmbunătățesc circulația enterohepatică, prin caracterul lor lipofil.

Amatoxina, octopeptid ciclic, inhibă sinteza ARN mesager, prin formarea unui complex cu ARN-polimeraza B, determinînd astfel stagnarea sintezei proteice. Faloidina, un heptapeptid ciclic de 10 ori mai puțin toxic decît amatoxina, se fixează pe actină, proteină contractilă și determină distrugerea hepatocitului.

Cel mai eficient antagonist al acestor hepatotoxice este decapeptidul ciclic antamanida, care se găsește și el în *Amanita*.

Silimarina stă la baza produsului realizat de industria de medicamente SILIMARINA, ca și a preparatului Nattermann, LEGALON.

Bibliografie

1. ANTUS S., BAUER R., GOTTSEGEN A., SELIGMANN O., WAGNER H. — Flavonoids and Bioflavonoids 1985, Akademiai Kiado, Budapest, 1986.
2. CHOPPIN J., DESPLACES A. — Arzneim. Forsch., 28, 1978, 636.
3. MORELLI L. — Boll. Chim. Farm., 117, 1978, 267.
4. SZPUNAR K., WROCCINSKI T., GORECKI P., WOJCIK M. — Herba Pol., 23 (2), 1977, 149.
5. WAGNER H., SELIGMAN O., LOTTER H. — Flavonoids and Bioflavonoids, Akademiai Kiado, Budapest, 1985.

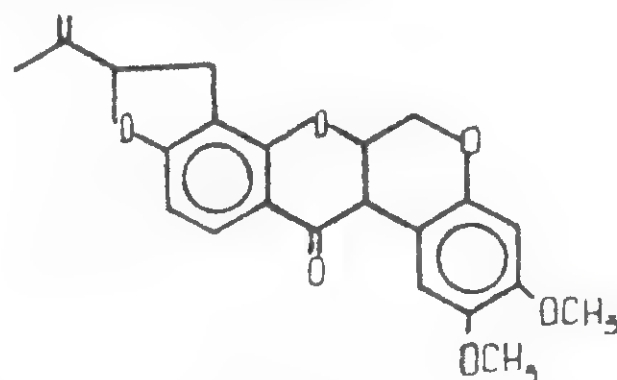
6.1.14. Insecticide de natură izoflavonoidică

a) DERRIDIS RADIX

Reprezintă rădăcinile speciilor *Derris elliptica* Benth. și *D. malaccensis* Prain, din familia *Leguminosae*—*Papilionaceae*. Sînt plante originare din țări sudasiatice (India, Srilanka, Birmania, Malaezia) și din Africa tropicală (Zair, Coasta de Fildeș etc.).

Conțin substanțe rotenoidice (derivați de complicare a structurii izoflavonei) ca rotenona, deguelina, tefrosina, toxicarolul, sumatrolul (vezi izoflavone). Conținutul în rotenonă este de 4—8%.

Prezintă proprietăți antihelmintice și în general vermifuge, fiind preferate însă alte preparate, de sinteză. În schimb, se folosesc milioane de kilograme de rădăcină de *Derris* ca insecticid față de insecte domestice sau care parazitează arborii de cultură.



rotenona

b) *LONCHOCARPUS SPECIES*

Ca și *Derris* rădăcinile de *Lonchocarpus nicou* D.C. sau *L. urucu* Killips et Smith, din aceeași familie, sunt utilizate tot ca insecticide în țările Americii tropicale. Conțin 4–20% rotenone și substanțe înrudite. Indigenii o folosesc și ca otravă ihtiotoxică.

c) *TEPHROSIA SPECIES*

Speciile de *Tephrosia* ca *T. candida* D.C. și *T. vogelii* Hook din Africa tropicală, sau *T. macrocarpa* Benth din Australia, alături și de alte specii cu mai puțină circulație, sunt, de asemenea, folosite în medicina tradițională din țările respective ca insecticide și vermifuge.

6.2. Antociani

Antocienii sunt pigmenții care dau culoare roșie, violetă și albastră a florilor, fructelor și tegumentelor semințelor, caracterizați ca derivați de benzopiriliu, ca urmare a formării cationului piroxoniu. Acesta are o bazicitate marcată, dând săruri frumos cristalizate cu acizii tari și colorate în roșu strălucitor.

Biosinteza. În general, așa cum s-a arătat la capitolul de biosinteze pentru flavone, ciclul B provine din derivați ai acidului cinamic, iar ciclul A din unități acetat. În urma cercetărilor efectuate s-a demonstrat că formarea pigmenților antociani are loc numai la lumină, la întuneric se formează leucoantociani (incolori), care în prezența luminii sau prin oxidare trec în antociani.

Dacă leucoantocianii nu sunt oxidați la antociani, ei se pot transforma în catechine, sau dacă sunt supuși unor reacții de polimerizare conduc la taninuri catehice (W. E. Hillis, 1956; 1958).

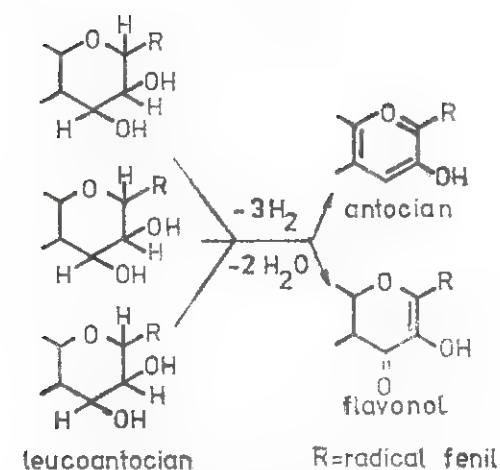


Fig. 298 — Formarea flavonelor din leucoantociani (ipoteză)

Leucoantocianii pot lua parte și la biosinteza flavonolilor în prezența catalizatoare a unor enzime adecvate.

Structura. În natură sunt întâlniți atât agliconii antocianilor, denumiți antocianidoli, dar mai ales combinațiile lor glicozidice, antocianozidele. Cei mai răspândiți antocianidoli sunt cei corespunzători kempferolului, cvercitolului și miricetolului, dar și unele forme de metoxilate.

Cei trei antocianidoli amintiți sunt: (Fig. 299)

- pelargonidolul (*Pelargonium zonale*)
- cianidolul (*Centaurea cyanus*)
- delfinidolul (*Delfinium consolida*).

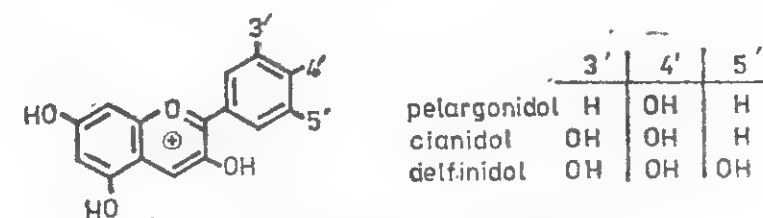
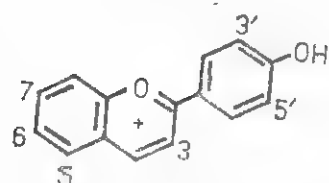


Fig. 299 — Tipuri de antocianidoli

Deosebirile dintre diferiți antocianidoli constau în numărul și poziția grupărilor oxidril, ca și după gradul de metoxilare al acestora. În tabelul 53 sunt trecuți antocianidolii frecvent întâlniți în natură:

O importanță deosebită au căpătat în ultima vreme derivații incolori ai antocianidolilor, leucobazele lor, denumite leucoantocianidoli. Aceștia s-au dovedit a fi prezenți în numeroase plante. La un studiu mai atent, s-a stabilit că ei sunt precursori fie ai antocianidolilor, în care

Antocianidoli



Substanța	poziția grupării oxidril sau OCH ₃					
	3	5	6	7	3'	5'
Apigenol (Ap)	H	OH	H	OH	H	H
Luteolina (Luteolol) (Lt)	H	OH	H	OH	OH	H
Tricetinidol (Tr)	H	OH	H	OH	OH	O
Pelargonidol (Pg)	OH	OH	H	OH	H	H
Aurantidol (Au)	OH	OH	OH	OH	H	H
Margicasidol (Ma)	OH	OH	alkenil	OH	H	H
Cianidol (Cy)	OH	OH	H	OH	OH	H
Peonidol (Pn)	OH	OH	H	OH	OMe	H
Rozinidol (Rs)	OH	OH	H	OMe	OMe	H
Delfinidol (Df)	OH	OH	H	OH	OH	OH
Petunidol (Pt)	OH	OH	H	OH	OMe	OH
Pulchelidinol (Pl)	OH	OMe	H	OH(?)	OH(?)	OH
Europinidol (Eu)	OH	OMe	H	OH(?)	OMe	OH
Malvidol (Mv)	OH	OH	H	OH	OMe	OMe
Hirsutidinol (Hs)	OH	OH	H	OMe	OMe	OMe
Capensinidinol (Cp)	OH	OMe	H	OH(?)	OMe	OMe

trec prin oxidare, fie ai catehinelor în care se transformă prin reducere. Datorită acestui fapt, ei sînt considerați și ca precursori ai taninurilor (S. A. Brown, 1962).

H. H. Keppler a izolat în 1956, din *Acacia mollissima* un leucoantocianidol, căruia i-a dat structura A, de 3',4',5- sau 7-trihidroxiflavan-3, 4-diol, deși pînă în acel moment era acceptată structura din 1933 a lui G. M. Robinson și R. Robinson.



leucocianidol

Prin condensare, antocianidolii, singuri sau împreună cu catehine, conduc la dimeri care se bucură de proprietăți deosebite. Pe cînd leucoantocianidolii sînt foarte sensibili, oxidîndu-se cu ușurință numai prin simplă ședere la aer, dimerii lor sînt cu mult mai stabili. Prin încălzire în mediu acid, ei sînt scindați în antocianidoli, de asemenea singuri, sau însoțiți de catehinele respective. Din acest motiv, au fost denumiți proantocianidoli. (Fig. 300).

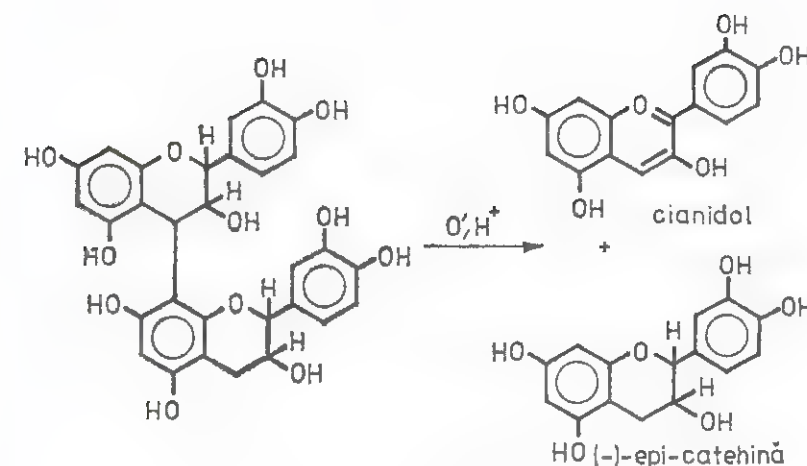


Fig. 300 — Scindarea dimerilor în mediu acid

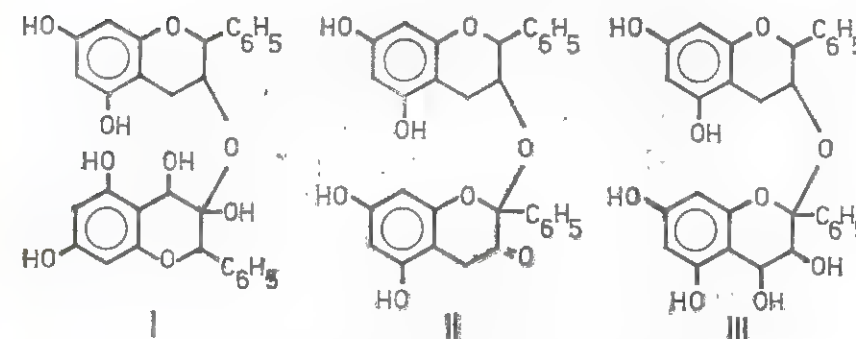
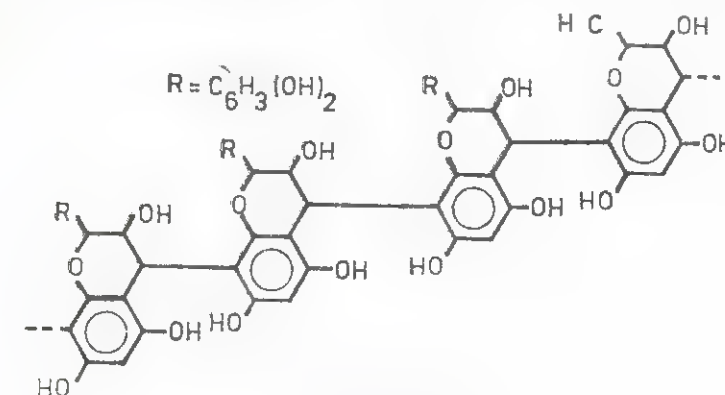


Fig. 301 — Complecși izolați din semințe de Avocado

Dacă hidroliza se realizează menajat se obține leucocianidol și catehină. Mai frecvent se întîlnesc copolimerii leucoantocianidolicatehine.



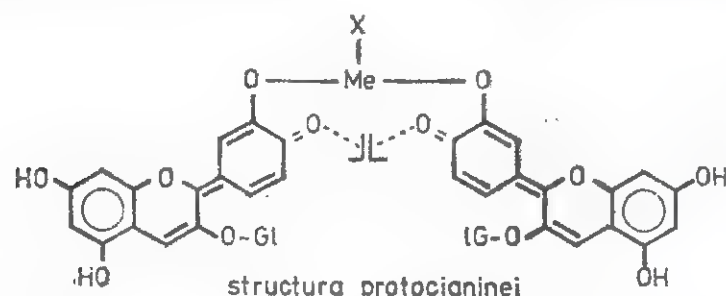
93. acid hibiscic

Folosind semințele de avocado (*Persea gratissima*), T. A. Geissman și H. F. K. Dittmar (1965) au reușit să izoleze trei tipuri deosebite de dimeri, proantocianidoli, din care primul tip (I), era deja cunoscut.

Condensarea leucoantocianidolilor poate merge, însă, mai departe ajungându-se la polimeri proantocianici, de tipul taninurilor catehice.

Ciclul piranic din structura leucoantocinidolilor prezintă stereoizomer, utînd fi de configurație 2,3-transflavan-3,4-diol, 2,3-cis-flavan-3,4-diol, ca și de configurație R și S. Sub formă baie, leucoantocianul are o structură mai maleabilă decît a cvercetolului (flavonelor în general), ceea ce explică și activitatea sa biologică cu mult mai înaltă.

Sub denumirea de protocianine se înțeleg combinații colorate, de obicei albastre, între antociani, pectine, aminoacizi și metale ca magneziu, aluminiu, fier, sodiu sau potasiu. Structura protocianinei din petalele de *Rosa galica* a fost propusă de N. Saito și K. Hayashi (1965), astfel:



Gl=glucoză ; JL=legături de hidrogen
Me=metal ; X=poliholozidă

Fig. 302 — Structura protocianinei

Cînd prin scindare oxidativă, proantocianidolii pun în libertate numai antocianidoli fac parte din clasa A, cînd pun în libertate și catehine sînt din clasa B (Haslam și Jacques, 1974).

În ce privește catena glucidică a antocianozidelor, de cele mai multe ori ea este formată numai din glucoză, mai rar din ramnoză și galactoză; dacă este o biozidă, de cele mai multe ori este rutinoza. Nu de mult a fost identificată și fructoza ca parte glucidică, în pigmenții din *Mentha piperita* și *Salix purpurea*, dar datorită instabilității sale în condițiile obișnuite de hidroliză, ar putea să explice raritatea sa.

În tabelul 53 redăm lista cîtorva produse cu conținutul lor în antocianozide:

Prepararea. Din materialul vegetal antocianozidele se extrag cu alcool acidulat 0,1—1% acid clorhidric concentrat (mai convenabilă este folosirea metanolului). Se va evita pe cît posibil încălzirea, folosind cît mai mult macerarea la temperatura camerei. Peste extractul alcoolic obținut prin percolare sau macerare, se adaugă un volum egal de eter etilic, supernatant. Prin difuzarea eterului în alcool se depune clorura de pironiu, cristalizată, a antocianozidului, insolubilă în eter etilic.

Lista plantelor cu antocianozide

TABELUL 53

Specia	Organul	Antocianozide
<i>Picea</i> sp. <i>Larix</i> sp. <i>Pinus</i> sp. <i>Populus tremula</i> <i>Salix purpurea</i> <i>Rheum rhaponticum</i> <i>Rumex crispus</i> <i>Anemone hepatica</i>	frunze conuri periderm frunze scoarță frunze frunze flori/frunze	Cy și DP -3-glucozide cianidol Cy-3-glucozide; Cy-3-xilo-glucozide Cy- și Dp-glucozide Cy-3-glucozida și 3-rutinozida Cy-3-glucozida; 3-rutinozida și 3-biozida Cy-3-glucozida; 3-xiloglucosida Dp-3,5-diglucosida și 3-ramnozid-5-glucozida Pg-, Cy- și Dp-glucozida Cy- și Dp-glucozida și 3-rutinozida Pg- și Cy-3-glucozida; Cy-3-rutinozida, 3-soforozida, 3-glucozilrutinozida Cy-3,5-diglucosida; Pg-3,5-diglucosida; Pg- și Cy-3-glucozida Pn-, Dp-, Pt-3-glucozida; Cy-3-arabinozida Cy- și Dp-3-galactozida; Pt-3-glucozidă; Cy-3-glucozido-7-ramnozida; Dp-7-glucozida Mv-3,5-diglucosida Dp-3-p-cumaroil-rutinozid-5-glucozida Cy-3-galactozida; Mv-3,5-diglucosida Dp-3-glucozida, 5-glucozida și 3-ramnozilglucosida Pg-3,5-diglucosid-p-cumaroil-esterul; Cy-3,5-diglucosida Cy-3-glucozida alături de 2-acil-derivați Cy- și Pn-3-glucozida; Cy-3-diglucosida Cy-3-glucozida, 3-galactozida, 2-arabinozida, 3,5-diglucosida, 2-arabinozid-5-glucozida Pg-3-galactozida și 3-ramnozil-galactozida; Cy-, Dp-3-galactozida; Cy-3-ramnozil-galactozida; Cy-3-ramnozil-galactozida (După Bonifacio R. și col., 1986)
<i>Delphinium</i> sp. <i>Ribes nigrum</i> <i>Rubus idaeus</i>	flori fructe fructe	
<i>Rosa</i> sp.	petale	
<i>Mangifera indica</i> <i>Cotinus coggygria</i>	frunze frunze	
<i>Malva silvestris</i> <i>Viola tricolor</i> <i>Lythrum salicaria</i> <i>Vaccinium myrtillus</i>	petale petale flori fructe	
<i>Digitalis purpurea</i>	flori	
<i>Cichorium intybus</i> <i>Allium cepa</i> <i>Rhododendron</i> sp.	petale bulb flori	
<i>Cornus mas</i>	fructe	

Antocianidolii, dimpotrivă, se dizolvă în eter tot la fel de bine ca și în alcool, fiind însă greu solubili în apă.

b. După o altă metodă, petalele de albastrele se macerează mai multe ore cu metanol 60%, după care tot amestecul se încălzește 20 minute la 60—70°C. Filtratul roșu-portocaliu se concentrează sub presiune redusă pînă la stadiu de sirop și se spală, pe rînd, cu eter și etanol, aproximativ 1:10 din volumul de extract.

Partea insolubilă se dizolvă în minimum de apă caldă, se adaugă un volum egal de etanol și se lasă 4 ore la frigider. Se îndepărtează impuritățile care se depun, iar lichidul rămas după filtrare se evaporă la vid, la 30—40°C. Masa roșie închisă care rezultă după îndepărtarea solventului, se dizolvă în puțină apă rece, se adaugă un volum egal de alcool și se lasă peste noapte la rece.

Pentru cristalizare, pulberea roșie se dizolvă în metanol 50% printr-o scurtă încălzire la 60°C, se filtrează, se concentrează la un volum foarte

mic, prin distilare la vid la 30–40°C, și se lasă peste noapte la frigider. Se mai repetă operația odată. Se obține antocianozida, sub formă de pulbere cristalizată în rozete, insolubile în apă și alcool rece, dar solubile la cald. La rece se dizolvă ușor în acid clorhidric diluat. Nu dă nici o colorație cu soluție diluată apoasă de clorură ferică, iar cu hidroxid de sodiu diluat, mai întâi o colorație albastru violet, care trece repede în gălbui (N. Saito și col., 1964).

c. Pentru izolarea unei protocianine, materialul vegetal proaspăt (petale/de albăstrele) se imersează la rece, în acetonă, pentru deshidratare. După filtrare, materialul vegetal se usucă și se pulverizează. Se extrage în patru rînduri, cu apă rece, pînă la incolor. Extractul de culoare albastră, se agită cu o cantitate de 5–6 ori mai mare de alcool, se lasă cîteva ore în repaos la rece și se filtrează.

Pigmentul brut se dizolvă în apă rece, se filtrează și se trece peste o coloană de pulbere de celuloză. Se eluează cu apă. Efluentul albastru se amestecă cu o cantitate egală de etanol absolut și se lasă peste noapte la frigider.

Pentru purificare, pigmentul albastru se dizolvă în etanol 50%, se filtrează, se adaugă un volum egal de alcool absolut rece și se lasă, peste noapte, la frigider. Se repetă operația.

d. Pentru obținerea antocianilor sub formă de bază (declorurați), de exemplu pelargonozida, preparată ca mai sus, se dizolvă în puțin acid clorhidric diluat și apoi se neutralizează cu amoniac 0,5 N, adăugat picătură cu picătură, pînă ce trece de la colorația portocalie la purpuriu, ceea ce indică trecerea la un mediu slab alcalin. Se lasă cîteva minute la rece, după care se îndepărtează solvenul la 35°C, in vid. Precipitatul se spală cu puțină apă rece de sărurile de amoniu, se dizolvă în etanol 50% și se procedează ca mai sus. Din 0,2 g clorhidrat de pelargonină se obțin, în final, 0,1 g pelargonină declorurată (K. Takeda și col., 1968).

e. Leucoantocianii se prepară după următorul procedeu. Produsul vegetal se extrage cu apă la fierbere, se strecoară, se lasă să se răcească, se filtrează și se saturează soluția cu clorură de sodiu cristalizată. Polimerii vegetali extrași de apă sînt precipitați. Se filtrează și soluția purificată se extrage în mai multe reprize cu acetat de etil. Extractul eter acetic se anhidrizează cu sulfat de sodiu, anhidru, se concentrează sub presiune redusă la un volum mai mic și se precipită prin turnare în cloroform. Precipitatul depus se separă, dacă se poate prin centrifugare, se redizolvă în minimum de eter acetic și se reprecipită în cloroform, de atîtea ori pînă ce se atinge puritatea dorită.

Proprietăți fizico-chimice. Atît antocianozidele cît și antocianidolii se prezintă în stare cristalizată, în deosebi cînd sînt sub formă de sare cu acizii. Ca săruri cu acizii posedă colorații de la roșu la negru, cu reflexe metalice. Sub formă de baze sau fenolați, prezintă diferite nuanțe de la violet la albastru.

În plante, antocianii sînt complexați adesea cu aluminiu și pectine, sau sub formă de săruri de calciu, ceea ce explică marea varietate de nuanțe de roșu-violet-albastru. Acestea sînt protocianinele.

Prezintă puncte de topire caracteristice și solubilități în solvenți după gradul de hidrofilie.

Reacții de identificare. Antocianii sînt identificați, în primul rînd, prin însăși colorația lor naturală. Soluțiile apoase în mediu acid au tot, deauna o colorație roșie. Prin alcalinizare treptată colorația se schimbă trecînd, mai întîi, prin stadiul de leucobază incoloră. Aceasta este structura leucoantocianilor. Culoarea apoi virează către violet și albastru ca urmare a formării structurii chinonice și a unui sistem de duble legături conjugate (R. K. Alliev, I. A. Damirov, N. A. Islamova, 1964).

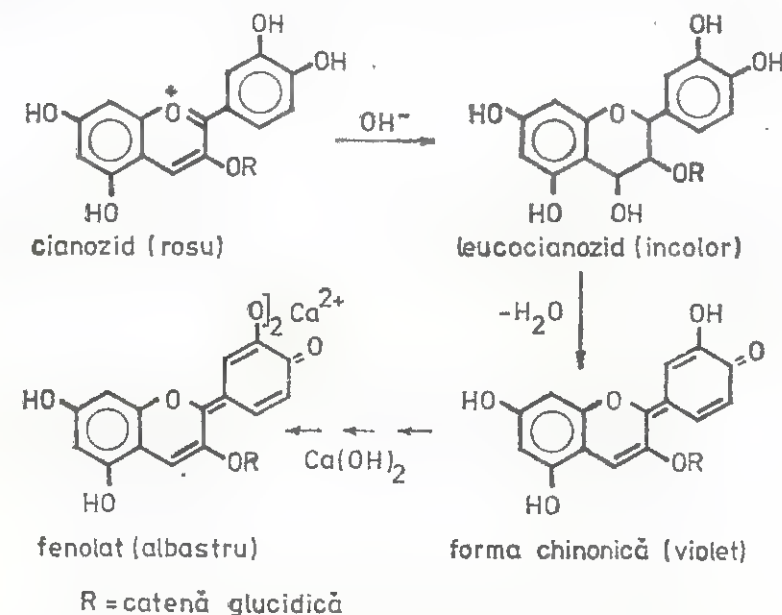


Fig. 303 — Identificarea antocianilor în funcție de pH

Deoarece și flobafenele, antrachinonele, sau alți pigmenți vegetali pot avea culoarea roșie, există reacții care certifică prezența antocianilor.

O mică cantitate de antocian se extrage cu alcool amilic și se adaugă acetat de sodiu; după observarea culorii se adaugă o picătură de clorură ferică și se agită ușor eprubeta.

O altă probă de soluție de antocian (3–4 mg % concentrație) se agită bine pentru înglobarea aerului și imediat se adaugă 1/2 din volum de hidroxid de sodiu 10%. Urmează imediat adăugarea de acid clorhidric concentrat și alcool amilic. Se notează schimbarea culorii în acest test de „oxidare”.

Ca urmare a aplicării acestor teste, la diferite extracte antocianice se poate observa:

Pelargonidina: roșu violet la alcool amilic-acetat de sodiu; nu se schimbă la FeCl_3 ; nu este distrusă la testul de oxidare.

Peonidina: diferă puțin de pelargonidină.

Cianidina: colorație violet roșcat cu acetat de sodiu și alcool amilic; albastru strălucitor la FeCl_3 ; stabilă la testul de oxidare.

Malvidina: violet albăstrui în AcONa-alcool amilic, dar nu se schimbă la FeCl_3 ; nu se schimbă la testul de oxidare.

Petunidina: violet-albăstrui la AcONa-alcool amilic și albastru curat după FeCl_3 ; este distrusă la testul de oxidare.

Delfinidina: albastru în alcool amilic-AcONa; distrusă la testul de oxidare.

Cît privește antocianozidele acestea se comportă astfel:

Pelargonidin-3,5-dimonozida: colorație violet la adăugare de soluție de carbonat de sodiu, care trece în albastru verzui la adăugare de acetonă. La tratare cu 1/4 volum acid clorhidric concentrat și fierbere 1 minut, prin extracție cu alcool amilic furnizează o fluorescență verde.

Pelargonidin-3-glucozida virează roșu violet la tratare cu carbonat de sodiu.

Peonidin-3,5-diglicozidele colorație albastră la carbonat de sodiu, pe cînd *peonidin-3-glucozida* dă colorație violet.

Cianidin-3-glucozida: albastru cu carbonat, instabil în prezența hidroxilului de sodiu, pe cînd *crizantemina* dă albastru violet la carbonat care trece în albastru la hidroxid de sodiu.

Malvidin-3,5-diglicozidele albastru verzui cu carbonatul de sodiu, iar *malvidin-3-glucozida* (enina) albastru violet care nu se schimbă la hidroxid (G. M. Robinson și R. Robinson, 1931).

Cea mai eficientă metodă de identificare pentru antociani este cromatografia pe hîrtie sau pe strat subțire. Cromatografia pe hîrtie este mai rezolutivă, îndeosebi în sistemul de solvenți al lui Partridge, uscarea cromatogramei și redeveloparea cu acid acetic glacila 60%. Alți solvenți folosiți pentru migrare sînt:

- apă-HCl 10 N (97:3)
- acid acetic 60%
- n-butanol-acid acetic-apă (4:1:5) (Partridge)
- apă-acid acetic-HCl 10 N (82:15:3) (Forestal I)
- n-butanol-HCl 10 N-apă (70:20:5)
- acid acetic-apă-HCl-10 N (30:10:3) (Forestal II)
- acid formic-HCl 10 N-apă (5:2:3)

O bună separare se obține prin cromatografie bidimensională pe strat subțire de celuloză cu solvenții 1) Partridge și 2) soluție 6% de acid acetic. Revelarea se efectuează cu soluție alcoolică 5% de acid p-toluen-sulfonic (J. Masquelier și col., 1972).

Deoarece sînt colorați, antocianii dau spectre în vizibil, dar mai caracteristice pentru identificare și stabilirea structurii sînt cele în infra-roșu.

Pelargonidina: 1693, 1595, 1572, 1518, 1437, 1405, 1006, 930, 847, 839, 817, 735, 682 cm^{-1}

Cianidina: 1630, 1605, 1572, 1511, 1440, 1402, 1020, 930, 904, 870, 839, 820, 809, 785, 727, 708, 678 cm^{-1}

Peonidina: 1630, 1577, 1490, 1460, 1030, 1015, 930, 875, 845, 830, 735, 713, 680 cm^{-1}

Delfinidina: 1630, 1585, 1573, 1510, 1442, 1036, 926, 860, 848, 816, 782, 720, 712 cm^{-1}

Petunidina: 1630, 1585, 1575, 1500, 1450, 1445, 1090, 1080, 1042, 958, 893, 858, 845, 830, 785, 715 cm^{-1}

Malvidina: 1628, 1580, 1565, 1525, 1485, 1459, 1450, 1395, 1110, 1045, 935, 885, 855, 845, 820, 790, 740, 715 cm^{-1}

În ce privesc antocianozidele, ele posedă spectre de absorbție în IR în benzi de vibrații de valență mult mai restrînse decît antocianidolii. Astfel:

Cianidol-3-glucozida: 1630, 1580, 1565, 1515, 1480, 1440, 1280, 1240, 1200, 1160, 1128, 1080, 1048, 1015 cm^{-1}

Cianidol-3,5-diglucozida: 1625, 1606, 1570, 1430, 1274, 1195, 1128, 1100, 1065, 995 cm^{-1}

Cianidin-3-soforozid-5-glucozida: 1280, 1236, 1195, 1068, 1015 cm^{-1} (K. Hayashi, 1972).

Determinarea cantitativă: datorită caracterelor lor se cunosc metode colorimetrice, spectrofotometrice și densitometrice, pentru dozarea antocianilor.

Acțiune și întrebuințări. Antocianozidele, ca atare, sau sub forma unor preparate vegetale, au mai puțină utilizare și numai de la introducerea, în arsenalul terapeutic, a preparatelor de afin, au început să fie mai atent studiate (Haslam E., 1975). Astfel, s-a constatat că unii antociani au proprietăți vazotonice, îndeosebi la nivelul vaselor mici, iar dintre acestea interesează, în primul rînd, cele din creier ca și capilarele oculare. Au însă acțiune și la nivelul marei circulații ca hipotensori. Antocianozidele potențează efectul cateholaminelor la nivel coronarian și acțiune antiinflamatoare inhibînd edemele induse prin hialuronidază, antihistamin-hormonul, dar sînt inactive față de edemul indus de serotonină.

Mai este demonstrată activitatea lor în microangiopatia diabetică, cînd reduc biosinteza collagenului polimerizat și a glicoproteinelor structurale, responsabile de îngroșarea vaselor capilare la diabetici; reduc activitatea elastolică, crescută în diabet și reduc permeabilitatea crescută a barierei hemo-cerebrale. Din aceste motive preparate pe bază de antocianozide (DIFRAREL, DIFEBIOM) sînt indicate ca adjuvant în tratamentul afecțiunilor vasculare la diabetici, în doze de 500 mg/zi, timp de 8-30 luni (Timberlake C. F. și col.).

Mai bine cunoscuți, din punct de vedere farmacodinamic și terapeutic sînt, însă, leucoantocianii. S-a discutat la capitolul „Flavonoide”, despre acțiunile acestora, biflavonoidelor și a catehinelor, ca însoțitori în metabolismul vitaminei C. Încă din 1943, Lavollay și școala sa puseseră în evidență activitatea epicatehinei asupra permeabilității vasculare, de o mie de ori mai puternică decît a citrinei (Lavollay J., Parrot J. I., Silvester J., 1943). Pe de altă parte, Masquelier și col. (1970) au arătat că leucocianidolul posedă efecte vasculare analoage, calitativ și cantitativ, cu epicatehina. Ori, de cele mai multe ori, așa-numiții procianidoli sînt formați dintr-o moleculă de leucoantocianidol și una de epicatehină, mai rar catehină.

Pe de altă parte, Bigwood arătase încă din 1939 că saturarea organismului uman cu vitamină C are loc mai ușor cu fructe proaspete decît

flavone, poliholoziide, principiu amar și urme de poliine, între care F. Bohlmann și colab. (1957) au identificat heptadeca-2,4,6-triîn-8,10,16-trienă.

Acțiune și întrebuințări. Se folosește ca antiinflamator și astringent, îndeosebi în oftalmologie, iar ca diuretic datorită flavonoidelor. Mai prezintă acțiune antibiotică, care se datorește poliinelor (Monea M., Sabău M., Racz G., 1968). Intră în compoziția unor ceaiuri medicinale, alături de alte droguri vegetale ca *Meliloti herba* și *Plantaginis folium*, dar și pentru corectarea aspectului unor astfel de ceaiuri datorită culorii frumoase, albastre, a ligulelor.

Bibliografie

1. MONEA M., RÁCZ G., — Rev. Med. (Tg. Mureș), 24, 1978, 166.

6.2.2. Hibisci sabdariffae flos

Sînt petalele care se recoltează de la specia *Hibiscus sabdariffa* L. (sin. *Sabdariffa rubra* Kostel), plantă din familia *Malvaceae*, originară din Africa Centrală, din Asia tropicală și subtropicală. Este mult cultivată în zona țărilor afro-arabe, Sudan, Egipt, ca și în Orientul Apropiat, Siria, Arabia Saudită.

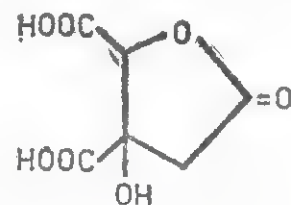
Este foarte asemănătoare cu speciile de *Hibiscus* cultivate la noi (*Hibiscus syriacus*).

Caractere macroscopice. Se recoltează, de obicei, numai petalele care se prezintă ca o masă friabilă, foioasă, în stare uscată, de culoare roșu grenat, cu gust acrișor și lipsite de miros.

Compoziție chimică. Culoarea roșie este dată de antocianidolii și antocianozidele conținute, și anume: delfinidol, delfinidol-3-xilozilgucozida (hibiscina sau hibiscozida), hibiscetolul și glicozida sa hibiscitrina, gosi-petina, herbacetolul și 7-glucozida sa, herbacitrina.

Conține o cantitate mare de acizi organici, dintre care 12—17% sînt reprezentanți prin acid citric, iar 23—25% prin acid hibiscic, alături de acizii ascorbic, malic, malonic, tartric, oxalic, glicolic, protocatehic. Acidul hibiscic, este izomer, ca structură, acidului ascorbic.

Acțiune și întrebuințări. Florile de culoare roșie violacee, uscate și întregi sau mărunțite, sînt utilizate în țările arabe amintite, pentru obți-



polimer proantocianic

nerea unor băuturi răcoritoare, recomfortante și stimulente, sub numele de „karkadeh”. Băutura respectivă se obține prin infuzare și poate înlocui cafeaua. Se obțin și extracte liofilizate, asemănătoare preparatelor „instant”, sub forma unei pulberi de culoare roșie vie, solubilă în apă rece, denumită tot karkadeh. În unele țări ca Elveția, Germania, Olanda, Franța, karkadeh-ul intră în compoziția unor băuturi denumite TONI-FLOR, cu rol tonifiant, recomfortant.

Alături de antociani, un rol deosebit îl are acidul hibiscic, care poate ajunge pînă la 7% din totalul de acizi, fiind lactona acidului D-allo-oxi-citric.

Datorită compoziției sale, karkadeh-ul prezintă diferite acțiuni farmaco-dinamice. A. Sharaf a demonstrat acțiunea antispastică asupra musculaturii intestinale și uterine; tot el a determinat proprietățile hipotensive, lipsite de efecte secundare, ale decoctului și infuziei (1962, 1963). Infuzia și extractul sînt puternic antiseptice, iar în doze mari posedă acțiune tenifugă.

G. Racz și E. Racz—Kotilla (1973) au demonstrat efectul diuretic și saluretic.

În Sudan, produsul vegetal este folosit, în medicina tradițională ca și în activitatea casnică, drept febrifug, tonic general, recomfortant și vitaminizant. Frunzele plantei sînt folosite, sub formă de infuzie, ca vitaminizant și sedativ. Aplicate local au un efect emolient, datorită conținutului în mucilag.

Acțiunea sa cea mai importantă constă în sinergismul dintre antocianozide și acidul hibiscic. Acțiunea se manifestă prin raționalizarea consumului de oxigen la nivel cerebral, ceea ce realizează, imediat după ingerarea băuturii, un efect și senzația de stimulare a activității cerebrale, favorabile ridicării pragului și randamentului în activitatea intelectuală. Și efortul fizic este îmbunătățit după ingerarea de karkadeh.

Bibliografie

1. GRIGORESCU Em., CIULEII I., STĂNESCU U., — Index Fitoterapeutic, Edit. Medicală, București, 1986.

6.2.3. Malvae arboreae flos

Sub această denumire se înțelege de fapt florile recoltate de la specia *Althaea rosea* Cav. var. *nigra* și var. *athropurpurea*, din familia *Malvaceae*, denumită popular nalbă de grădină.

Este originară din Orient, dar în prezent s-a extins în numeroase regiuni temperate, ca plantă ornamentală. La noi poate fi întâlnită numai prin grădini.

Este o plantă bianuală care poate atinge pînă la 3 m înălțime, cu tulpina aspru păroasă, cu frunze alterne 3—7 lobate, aproape rotunde

și flori mari cu un diametru de circa 10 cm, uneori involte, solitare, sau câte 2—4. Fructul însoțit de caliciul persistent este format din numeroase mericarpe.

Obținerea produsului. Recoltarea florilor se face după ofilirea lor, manual, când se desprinde floarea întreagă sau numai corola.

Uscarea se face la umbră.

Caractere macro- și microscopice. Se prezintă ca flori uscate de culoare negru violaceu, strânse, cu un diametru de 6—10 cm când se etalează după umectare, cu un caliciu dublu, pubescent, format dintr-un înveliș extern, caliciul, mai mic în comparație cu cel intern, alcătuit din nouă piese. Corola este formată din cinci petale late, emarginate, de culoare violet neagră, cu luciu metalic. Androceul este monadelf, iar ovarul pluricarpelut.

Sînt lipsite de miros iar gustul este slab, mucilaginos.

Într-un preparat microscopic lasă să se observe peri tectori și glandulari caracteristici familiei Malvaceae, țesuturi cu druze de oxalat de calciu, polen, fragmente din epiderma pieselor florale.

Compoziția chimică. Conțin mucilag, tanin și un complex antocianic denumit alteină. Acest complex conduce, prin hidroliză, la un amestec de trei antocianidoli și anume: delfinidol, monometoxi-delfinidol și dimetoxi-delfinidol sau malvidol. Toți acești trei antocianidoli, înainte de a fi fost separați din amestecul de hidroliză al alteinei, au fost considerați ca un corp unitar care purta denumirea de alteidină.

Întrebuintări. Mai rar este folosit ca emolient, datorită mucilagului, sub formă de infuzii și decocturi. Mai frecvent este utilizată pentru colorarea oțetului aromatic, datorită complexului antocianic. Este adesea utilizat, produsul uscat, pentru a corecta aspectul unor ceaiuri medicinale.

Bibliografie

1. CIULEI I., SOMMER L., ISTUDOR V. — Farmacognozie, Edit. IMF-București, 1979.
2. GRIGORESCU EM., STĂNESCU U. — Farmacognozie, Edit. IMF-Iași, 1974.

6.2.4. Myrtilli fructus

Reprezintă fructele mature recoltate de la subarbustul *Vaccinium myrtillus* L., *Ericaceae* denumit popular afin. După amplasamentul său, în zonele montane din Europa, nordul Asiei și America, poate atinge dimensiuni de 20—60 cm. Prezintă o tulpină lemnoasă la bază, cu frunze ovale, fin dințate și reticulate și care poartă la axila lor, una sau două flori rozee, urceolate.

Obținerea produsului. Se recoltează manual sau cu ajutorul unor piepteni, la completa maturitate. Se îndepărtează frunzele și celelalte impurități și se usucă în camere încălzite sau în uscătoare, la maximum 70°C. Trebuie să aibă consistența stafidelor.

Caractere macroscopice. Sînt bace sferice, zbîrcite, de culoare albastră negricioasă, cu gust dulceag, acrișor, ușor aromat. Conțin semințe brune, în formă de semilună, lungi de 1—2 mm, înglobate într-o pulpă de culoare albastră violacee.

Compoziția chimică. Colorația fructelor este dată de o serie de glicozide ale cianidolului, delfinidolului, malvidolului și petunidolului. Mirtilinele a și b au fost identificate ca 3-glucozida și respectiv 3-galactozida delfinidolului. Mai conțin 7—10% taninuri catehice, glucide, caroten, pectine, vitaminele C și B, acid ursolic și oleanolic, β -amirenol, acizi organici curenți întâlniți în fructe.

Acțiune și întrebuintări. Prezența taninurilor explică proprietățile antidiareice și antiseptice ale produsului. În tractul gastrointestinal taninurile intervin prin aglutinarea bacteriilor din flora microbiană, oprind astfel fermentația; coagulează plăgile sanguinolente și diminuează secreția.

Flavonoidelor li se atribuie importante și variate proprietăți farmacologice. Numeroase firme comercializează antocianozidele extrase din aceste fructe, sub forma unor specialități farmaceutice. Cel mai cunoscut este preparatul DIFRAREL, realizat în țara noastră sub denumirea de DIFEBIOM, în care predomină heterozidele derivaților delfinidolului. Prin potențialul lor de angioprotectori (factori P) ca și acțiunea trofică și antiaterogenă, aceste preparate protejază pereții vaselor sanguine. Datorită acțiunii diuretice și ușor coronar-dilatatoare înlesnește reglarea cardiovasculară, iar prin efectul activant asupra regenerării purpurii retiniene sensibilizează fotoreceptorii. Protejează vascularizația oculară.

Pentru aceste calități, preparatele de afin, ca și fructele [sub diverse forma, sînt indicate în arterite ale membrelor inferioare, ateroscleroză cerebrală și tulburări de circulație encefalică, în hipertensiune arterială, sechele după infarct, coronarite, tulburări vasculare de senescență, maladii vasculare ale diabeticii. Acțiunea hipoglicemiantă, atribuită prezenței glicozidelor delfinidolului, mirtilina și neomirtilina, se manifestă atît pe cale bucală cît și intravenoasă. A dat bune rezultate în microangiopatia diabetică.

Contractează contracția vaselor venoase indusă de 5-hidroxi-triptamină; inhibă activitatea elastazei, enzimă proteolitică ce intervine în degradarea țesutului conjunctiv, a fibrelor elastice și care este implicată în unele patologii vasculare; stimulează mecanismele fiziologice antiagregante plachetare, prin stimularea producției de PGI₂, intervenind în prevenirea trombozei; reduce răspunsul contractil al arterelor coronare izolate induse cu bariu; potențează efectul catecolaminelor la nivelul vaselor coronare.

Preparatele din afin se administrează, cu succes, în formele ușoare de diabet, iar în cele mai grave se poate asocia cu insulină la reducerea dozajului acestuia.

Prin asocierea antocianilor din afine, coacăze și mure, în cadrul Facultății de Farmacie—București, a fost realizat un medicament echivalent produsului de import, primind denumirea de LARINGOSAN și fiind eficient în afecțiuni ORL.

Bibliografie

1. JONADET M., MEUNIER M. T., BASTIDE J., BASTIDE P., J. — Pharm. Belg., 38 1983, 41.

2. PAVELESCU M., — Teză doct., IMF-Iași, 1984.
3. BETTINI V., MAYELLARO, TON P., ZANELLA P., — Fitoterapia, 55(5), 1984, 265.
4. BONIFACE R., MISKULIN M., ROBERT L., ROBERT A. M., — Flavonoids and Bioflavonoids, 1985, ed. L. Farkas, M. Gabor, F. Kallay, Akadémiai Kiado, Budapest, 1986.
5. BETTINI V., FIORI A., MARTINO R., MAYELLARO F., TON P., — Fitoterapia, 56(2), 1985, 67.

6.2.5. Ribes nigri fructus

Sînt fructe recoltate de la coacăzul negru, *Ribes nigrum* L., arbust din familia *Saxifragaceae*, mult cultivat în scopuri alimentare. Se prezintă sub formă de mici bace negre, de formă globuloasă și care păstrează la capătul anterior, restul caliciului. Conțin o mare cantitate de vitamină C și glicozide ale cianidolului și delfinidolului. Extractele liofilizate din coacăzul negru stau la baza preparatelor obținute în cadrul facultății de Farmacie din Tîrgu Mureș, HIPORIB, RUBIFER și RUBIFER-compus.

Preparatele acționează în tulburările circulatorii de origine venoasă, în ameliorarea microcirculației, creșterea acuității vizuale, în maladii gastrointestinale, în afecțiuni hepatobiliare, în ateroscleroză, insuficiență cardiacă și respiratorie.

Extractul antocianic din acest produs este folosit la realizarea unui medicament de uz stomatologic, denumit STOMAGINGIV, la Facultatea de Farmacie, București (Ciulei I., V. Istudor, Gafar M., Dumitru H. — Brevet de invenție RO.93512, 1987).

Bibliografie

1. ZAGONI E., RACZ G., PETER M. — Symposium Flavonoidae, Cluj-Napoca, 1984.
2. RACZ-KOTILLA E., RACZ G. — Planta Med., 32, 1977, 110.

6.2.6. Rosae petalum (Rosae flos)

Sub această denumire se înțeleg petalele unor specii de trandafir (*Rosa gallica* L., *R. damascena* Mill., *R. centifolia* L.), recoltate înaintea maturizării complete a florilor.

Colorația acestor petale este dată de cianidol și deglicozidele sale. Alături de pigmenții menționați se mai găsesc glicozide ale cvercitolului, 0,01—0,04% ulei volatil, care conține ca element principal geraniolul și esterii săi (50—70%) (vezi și uleiuri volatile), taninuri catehice, glucide.

Se folosește ca astringent, ca antiseptic datorită prezenței taninurilor dar și a antocianilor, intrînd în compoziția preparatului Mel Rosatum. Acesta este indicat în tratamentul aftelor bucale, fiind comod de administrat dar și eficient.

Petalele de trandafir se mai folosesc pentru colorarea și parfumarea ceaiurilor medicinale.

7. TANINURI

În literatura de specialitate pot fi întâlnite mai multe definiții ale taninurilor, însă nici una dintre ele nu este atotcuprinzătoare și, totodată, strict specifică, datorită mării heterogenități a compușilor care intră în această clasă de substanțe.

Unele din aceste definiții sau cuprind și alte substanțe, ce nu sînt taninuri, sau omit unele proprietăți generale, specifice, însă, numai taninurilor.

În esență, taninurile sînt substanțe de natură vegetală, care nu conțin azot în molecula lor și aparțin clasei polifenolilor (din seria acizilor polifenolcarboxilici, sau din seria fenil-benzopiranului), sînt în general produși amorfi, solubili în apă, dau colorații intense cu sărurile ferice și se folosesc pentru proprietățile lor de a forma compuși impermeabili și imputrescibili, cu proteinele.

Măi trebuie menționat că denumirea de „tanin”, curent folosită este improprie, ținînd seama de marea diversitate de substanțe ce se înțeleg sub această denumire.

Este mai corect, în acest caz, a le numi „taninuri” sau „materii tanante” (C. D. Nenițescu, 1958).

Răspîndirea. Taninurile sînt substanțe foarte răspîndite în regnul vegetal.

Mai puțin prezente la monocotiledonate, se întîlnesc mai mult la dicotiledonate și gimnosperme, plante mai vechi, al căror metabolism a trăbăut multe etape și a evoluat către substanțe macromoleculare, cu o structură chimică complexă, mai adaptat anumitor condiții de mediu.

Familii foarte bogate în taninuri sînt: *Amentaceae*, *Rosaceae*, *Leguminosae*, *Myrtaceae*, *Geraniaceae*, *Gentianaceae*, *Rubiaceae*, *Fagaceae*, alături de familia *Abietaceae*.

Mai puțin bogate sînt familii ca *Ranunculaceae*-le și *Labiatae*-le și nu au fost încă semnalate la *Cruciferae* și *Papaveraceae*.

În organismul plantei se găsesc acumulate, mai ales în scoarțe, organe subterane, centrul tulpinii la arbori (inima lemnului) și în formații patologice.

În frunze, fructe, în țesuturile cu intensă activitate fiziologică, sînt prezente forme mai simple din punct de vedere chimic, pe cînd în organele de rezervă se acumulează sub formă macromoleculară.

Taninuri se găsesc fie dizolvate în sucii vacuolar al unor celule parenchimatic nediferențiate (parenchim cortical, liber secundar, măduvă), fie în celule specializate (idioblaste tanifere).

În produsele uscate, taninurile cristalizează pe pereții celulelor ce le conțin.

Biosinteza. Biosinteza taninurilor a fost studiată pe semințele în germinație, dar și pe frunzele plantulelor de ceai, în dezvoltare, de către Kursanov (1952—1956).

S-a constatat că biosinteza taninurilor este în funcție de cantitatea de glucide și proteine aflate în plantă, ca și de intensitatea fotosintezei.

Un important rol în biosinteza taninurilor catehice, îl are conținutul în leucoantociani, care constituie un material de bază pentru sinteza flobafenelor (E. G. Bate-Smith, T. Swain, 1953; W. E. Hillis, 1956; W. E. Hillis, G. Urbach, 1958; D. G. Roux, 1958) (pentru detalii vezi biosinteza heterozidelor cu nucleu fenolic și a flavonelor).

Schematic, biosinteza taninurilor poate fi reprezentată astfel:

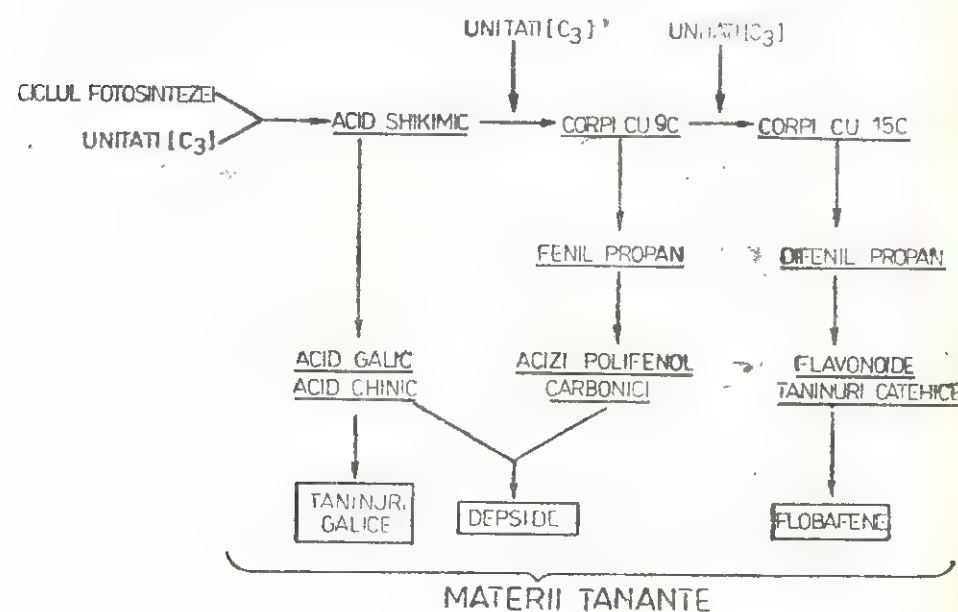
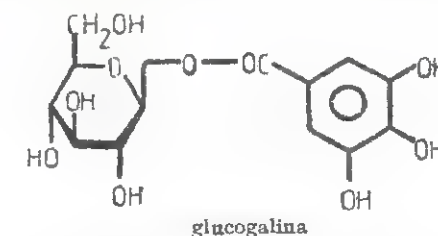


Fig. 305 — Biosinteza taninurilor

Din schema prezentată se poate constata cu ușurință că diferitele grupe de substanțe trec din unele în altele, de la compuși cei mai simpli din ciclul fotosintezei, până la moleculele cele mai complicate, de flobafene. În felul acesta, faptul că de cele mai multe ori, produsele tanante, extrase din diferite surse vegetale, sînt amestecuri complexe de compuși diferiți structural, este pe deplin justificat.

Structura chimică. Așa cum s-a specificat în definiție, taninurile aparțin, din punct de vedere chimic, la două clase de compuși.

Dintre acizii polifenolcarboxilici, cel mai răspîndit constituent din compoziția taninurilor este acidul galic care, în forma sa cea mai simplă, se găsește esterificat cu glucoză în structura glucogalinei.



Acidul galic conduce la o serie de alți compuși, combinîndu-se cu el însuși. Cel mai simplu dintre aceștia, este produsul de autoesterificare, acidul m-digalic sau m-galoil-galic. (Fig. 306)

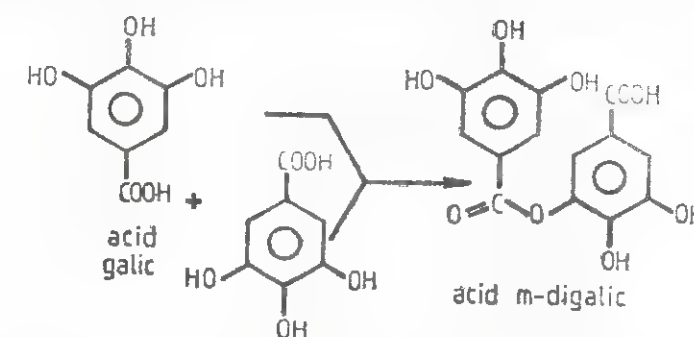
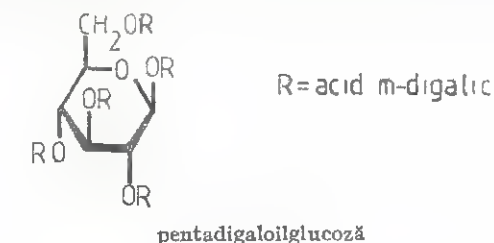


Fig. 306 — Formarea acidului m-digalic

Acidul m-digalic a fost identificat în compoziția taninurilor din galele chinezești. Prin precipitări fracționate cu hidroxid de aluminiu (E. Fischer), s-a obținut o combinație care s-a dovedit a fi un pentaester al glucozei cu acidul m-digalic.



În același gale chinezești au fost identificate însă și alte componente în care oxidrilii glucozei pot fi esterificați și cu acid m-trigalic, sau chiar cu resturi m-oligo-galoilgalice. Așa este, spre exemplu, compusul 1,2,3-tri-0-4-digaloil-6-m-trigaloil-D-glucoză. Resturile cele mai lungi de acizi m-oligo-galoilgalici se fixează la alcoolul primar de la C₆ al glucozei. Uneori, însă, glucoza mai poate fi esterificată și cu acidul hexahidroxidifenic.

Exemple de substanțe tanante cu structură complexă pot fi amintite brevilagina, corilagina din *Dividi*, sau taninurile din algele brune.

Acidul galic formează însă și produși de condensare. Prin condensare oxidativă, două molecule de acid galic se leagă direct în acidul hexahidroxidifenic, pentru ca apoi, prin lactonizare parțială sau totală, să conducă la acizii luteolic și elagic. (Fig. 307).

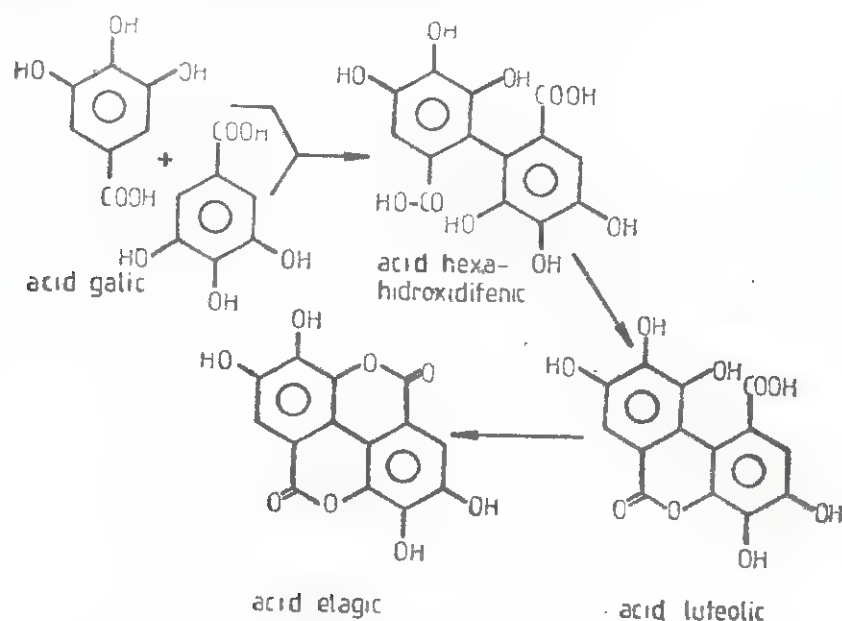
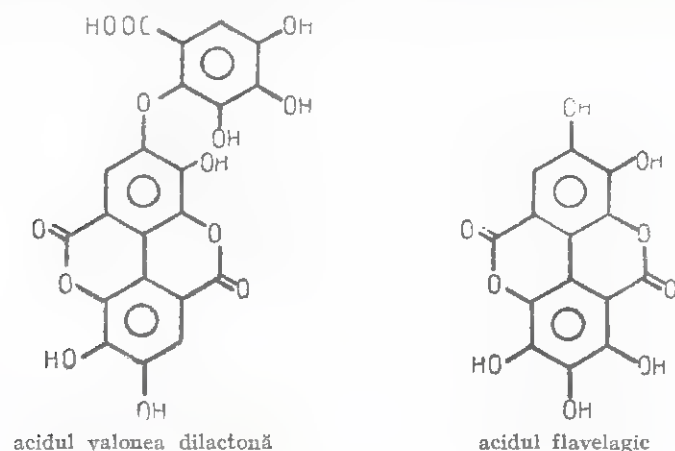
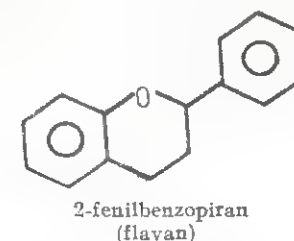


Fig. 307 — Formarea acizilor luteolic și elagic

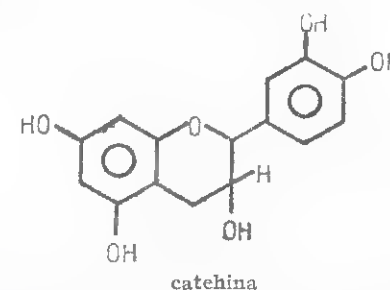
Un ester al acidului elagic cu acidul galic este acid valonea-dilactona, din speciile de *Valonea*, produs mult utilizat în industria tăbăcăriei, pe cînd acidul flavelagic este un acid cu un oxidril în plus (R. L. Ramachandra, R. R. Ramakrishnan, 1965).



Cea de a doua grupă de compuși sînt, de fapt, derivați ai 2-fenilbenzopiranului.



Cel mai simplu compus din această serie este catehina (3, 5, 7, 4'-pentahidroxiflavan).



Clasificarea. Ca și în cazul definiției, o serie de autori au elaborat sisteme de clasificare a taninurilor (Hlasiwetz, Braemer, Dekker, Freudenberg).

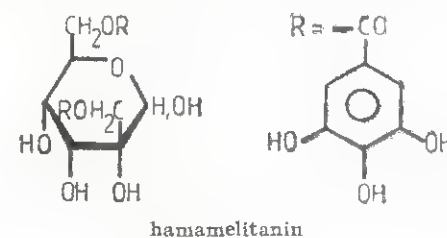
În cele ce urmează ne vom ghida după clasificarea taninurilor elaborată de K. Freudenberg.

Conform acestei clasificări, împărțim taninurile în două grupe mari: galotaninuri și taninuri catehice.

A. Galotaninuri. Se mai numesc și taninuri galice sau pirogalice, deoarece prin distilare uscată conduc la pirogalol. Prin fierbere cu acizi diluați, sau în prezența enzimei tanaza, sînt hidrolizate în corpi mai simpli, ca acizii polifenolcarboxilici și uneori molecule de glucoză, din care cauză mai sînt denumite și taninuri hidrolizabile.

Din acest punct de vedere se împart în mai multe subgrupe:

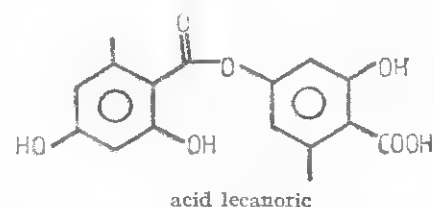
1. Esteri ai glucozei sau ai unei oze specifice cu diverși acizi polifenolcarboxilici. Un astfel de exemplu este hamamelitaninul din frunzele de *Hamamelis virginiana* și care este esterul galic al unei oze specifice, hamameloza.



2. *Glicozidele acidului elagic*. Din cauză că acidul elagic nu mai are la dispoziție funcții carboxil libere, pentru esterificarea oxidrililor glucozei, nu poate contracta cu aceasta decât combinații glicozidice, având libere încă patru funcții oxidril. Din aceste motive, astfel de combinații se mai numesc și taninuri elagice, tanoglicozide sau tanozide.

3. *Depside*. Sub această denumire se înțeleg esterii dintre două sau mai multe molecule din același acid polifenolcarboxilic, sau a diferiți acizi din această serie, între ei.

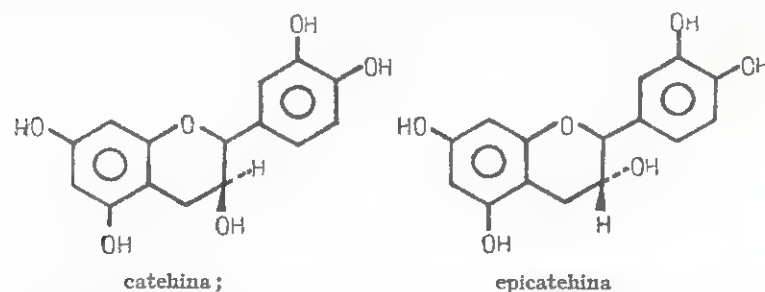
Denumirea „depside” provine de la cuvântul latin depso (a tăbăci) și, după numărul de acizi simpli, din structura lor, se cunosc depside (2 acizi), tridepside (3 acizi), tetradepside (4 acizi) etc.



Depsidele sînt răspîndite îndeosebi în licheni, dar le întîlnim și în alte specii. Una dintre cele mai răspîndite depside este acidul m-digalic. O altă depsidă comună, în diverse plante, este acidul clorogenic, ce rezultă din esterificarea acizilor cafeic și chinic (vezi *Cynarae folium*).

Din frunzele de *Cynara scolymus* a fost izolată tridepsida cinarina, care este acidul dicafeil-chinic (v. *Cynarae folium*).

Din genurile de licheni *Rocella*, *Lecanora* etc., a fost extrasă depsida, acidul lecanoric, care sub forma esterului cu eritrită se numește eritrină.



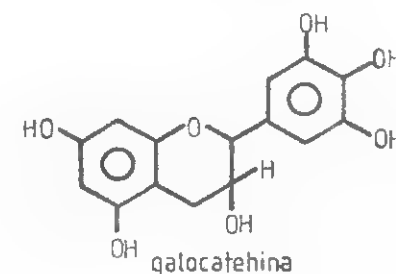
Pentru că cea mai mare parte din depside au fost izolate inițial din licheni, au mai fost denumite și acizi lichenici. Alte exemple de acizi lichenici mai sînt acizii evernic, giroforic, anziaic, norstictic, olivetoric, barbat, stictic, usnic, divaricatic etc. (M. E. Hale, 1966).

B. *Taninuri catehice*. Și această subgrupă de taninuri poartă mai multe denumiri. Astfel, se mai numesc taninuri pirocatehice, pentru că prin distilare uscată conduc la pirocatehină, taninuri condensate, deoarece adesea se găsesc sub formă de macromolecule și în sfîrșit, taninuri nehidrolizabile pentru că, prin fierbere cu acizi, nu se desfac în compuși mai simpli ci, din contră, se condensează în macromolecule uriașe.

Și în această subgrupă putem întîlni mai multe serii de compuși.

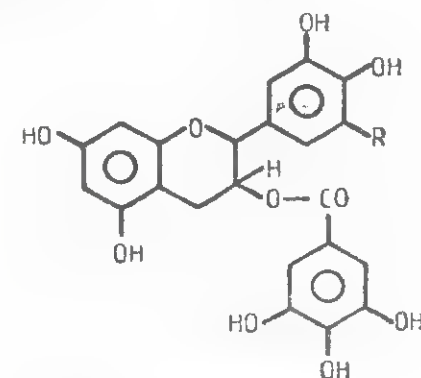
1. *Taninuri catehice simple* sau *catehine*. Sînt formate din derivații 2-fenil-benzopiranului sau flavanului, substituiți cu un număr variabil de oxidrili și care, cel mult, se pot esterifica cu acidul galic sau, uneori, să formeze combinații glicozidice cu glucoza.

Cel mai răspîndit dintre acești compuși este catehina (3, 5, 7, 3', 4'-pentahidroxiflavanul)



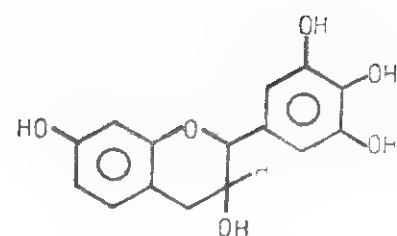
Catehina poate fi însoțită de stereoisomerul său, epicatehina și ambele se pot găsi sub forma celor doi izomeri optici D și L, ca și a racemicilor lor, DL.

3,5,7,3',4',5'-hexahidroxi-flavanul se numește și galocatehină și în mod analog, și la acesta întîlnim epimerii respectivi (epigalocatehina), D, L și DL. A fost denumită astfel, deoarece restul fenilic de la C₂ conține trei oxidrili, ca în acidul galic.



galatul de catehină R=H, galatul de galocatehină R=OH

În sfîrșit, atît catehina cît și galocatehina se pot esterifica cu acidul galic, la oxidrilul din poziția 3, pentru a conduce la combinațiile respective, sub forma tuturor izomerilor, epi și optici, enumerați mai sus.



chebrachocatehina

O catehină mai simplă, căreia îi lipsește oxidrilul din poziția 5, este chebrachocatehina, prezentă în *Quebracho cortex*.

Flobafene. Prin condensarea catehinelor, cu stabilirea unor legături C—C, care nu se mai pot hidroliza, se formează compuși macromoleculari denumiți flobafene sau flobataninuri. Prin încălzire cu acizi, gradul de condensare se mărește, conducând la produși de culoare roșie până la negru și cu solubilitate mai redusă în apă.

Un exemplu de flobafen, cu o structură foarte simplă, este compusul extras mai de mult, din tegumentul semințelor de *Arachis hypogea* (J. Masquellier, 1948) și care este format din două molecule de catehină, legate în poziția 4-4'.

Mai târziu, au fost izolați și alți dimeri, provenind fie de la antocianidoli, fie de la catehine, de către Brown, Freudenberg și alți autori și care demonstrează modul cum se leagă resturile de catehină în molecula flobafenică.

Astfel, din fructele de *Crataegus* sau din cotiledoanele de *Cola acuminata*, a fost izolat un pronatocianidol-dimer, iar din scoarțele de *Quercus* 6'-8-catehin-catehin-dimerul sau 6',8-galocatehin-catehin-dimerul.

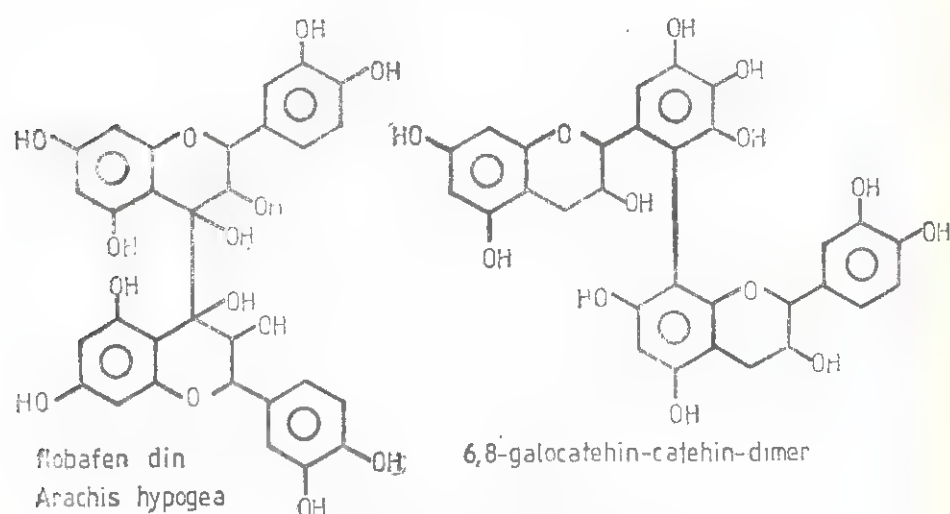


Fig. 308 — Structuri de flobafene

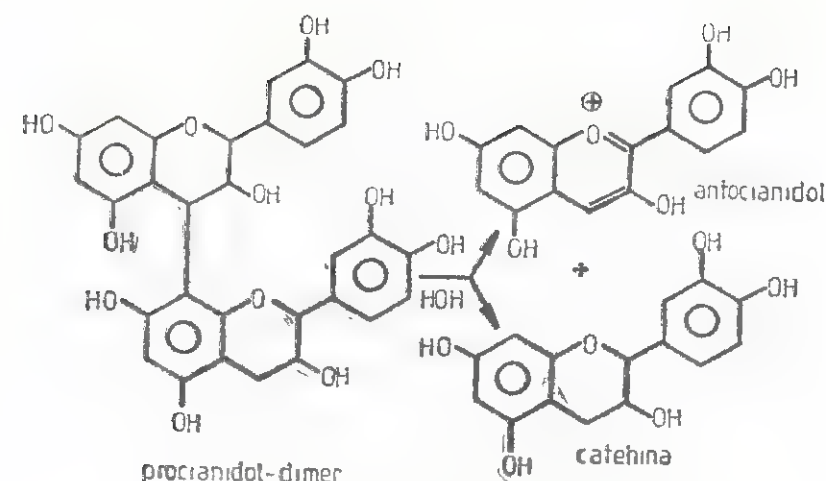


Fig. 309 — Scindarea procianidol-dimerului

Prin încălzire cu acizi sau oxidare, proantocianidol-dimerii se scind de ază într-o moleculă de catehină și una de antocianidol.

În prezent este aproape unanim admis că, atât flobafenele cât și taninurile catehice, în general, își au originea în moleculele simple de leucoantociani. La îmbătrânire sau uscare, leucoantocianii, fiind substanțe deosebit de sensibile la oxidare, se transformă în taninuri catehice.

Flobafenele se acumulează, de obicei, în organele de rezervă cărora le imprimă colorația roșie brună, de unde și denumirea:

- în scoarța arborilor, ex. roșu de China;
- în rășăcini, ex. roșu de *Ratanhia*;
- în semințe, ex. roșu de *Cola*.

Datorită formării flobafenelor, prin oxidarea și condensarea avansată a catehinelor sau leucoantocianilor, se explică brunificarea, în timp, a unor produse vegetale uscate (scoarțe, rădăcini), sau a inimii lemnului unor arbori (denumit duramen).

Prepararea taninurilor. Taninurile au fost folosite de foarte mult timp ca produs finit, în stare, mai mult sau mai puțin, chimic pură. Astfel produsul *Catechu* (obținut din frunzele plantei *Acacia catechu*, din familia *Leguminosae*, originară din India și Africa de Est), era un extract brut în stare uscată, și care conținea catehine și flobafene, alături de alte substanțe balast.

Ca preparate asemănătoare, pot fi amintite „sumacurile”, extracte uscate obținute din frunzele unor specii de *Rhus* și utilizate în tăbăcărie. Toate acestea erau obținute foarte simplu, conform posibilităților tehnice ale epocii. În esență, se proceda la extracția cu apă a materialului vegetal prin decoctie sau macerare, iar extractul obținut se evaporă, pe un foc slab, până la siccitate.

În prezent, taninurile utilizate în industria pielăriei sau chiar pentru cea farmaceutică, se fabrică în unități industriale anume profilate.

Extracția se face cu apă caldă, folosind procedeul în contracurent (L. Rosner, 1958).

În laborator se pot obține taninuri, din diferite produse vegetale, cu un mare grad de puritate, în modul următor: se face o epuizare a materie prime pulverizate, cu apă la cald, se filtrează extractul apos și se saturează cu sulfat de amoniu. Precipitatul format se filtrează sau, după caz, se centrifughează, apoi se usucă. Materialul brut, uscat, se purifică, apoi, prin reluare cu acetonă, la reflux, acetona se distilă, reziduul de la distilare se spală cu eter și, în sfârșit, se supune din nou uscării.

Proprietăți fizico-chimice

Taninurile sînt substanțe solide, în general amorfe, combinațiile cu greutate moleculară mică putînd, însă, să și cristalizeze (acidul galic, digalic, elagic, catehinele, glucogalina etc.).

De asemenea, toți acești termeni inferiori din punct de vedere al greutății moleculare, sînt incolori. Pentadigaloil-glucoza are o culoare roz pal, iar „taninul” propriu zis, care este un amestec de compuși, prezintă colorații de la gălbui la brun. Flobafenele sînt colorate de la roșu pînă la negru.

În apă se dizolvă formînd soluții coloidale. Termenii inferiori (acizii) sînt perfect solubili în apă, dau soluții adevărate. Catehinele sînt greu solubile în apă rece, însă se solubilizează destul de ușor la cald. Flobafenele sînt insolubile în apă.

În acetonă, alcool, acetat de etil, taninurile sînt cu mult mai solubile, solubilitatea depinzînd însă, tot de gradul de condensare. Sînt insolubile în eter, benzen, cloroform.

Datorită prezenței carbonilor asimetrici în moleculă, deviază planul luminii polarizate.

Cu proteinele formează combinații impermeabile și imputrescibile, ireversibile, printr-o reacție asemănătoare celei de bachelitizare, dintre fenol și formaldehidă. În cazul taninurilor, reacționează oxidrilii fenolici ai polifenolilor din combinațiile tanice și funcțiile amidice din structura proteinelor. Între oxidrilii și carboxilii din structura taninurilor se mai pot stabili însă, cu lanțurile polipeptidice, și legături ionice sau de hidrogen astfel încît, întreaga macromoleculă formată, tridimensională, prezintă o structură extrem de complexă, ceea ce explică impermeabilitatea sa (Wagner H., 1985).

Datorită aceleiași reacții, în soluție, toate taninurile precipită cu gelatina.

În mod analog, soluțiile apoase de taninuri precipită cu alocaloizii, cu metalele grele, cu unii coloranți și cu soluțiile saturate ale unor săruri cum sînt clorura de sodiu, sulfatul de sodiu și amoniu, fosfatul de amoniu.

În mediu alcalin sînt reducători puternici și absorb oxigenul cu mare viteză.

Prin topire alcalină, taninurile galice conduc totdeauna la acid galic, iar cele catehice la floroglucină și acid protocatehic.

Prin distilare uscată, taninurile galice formează pirogolol, iar cele catehice, pirocatehină.

Reacții de identificare. Se cunosc reacții generale și reacții care permit distingerea separată a celor două feluri de taninuri.

Reacții generale:

— toate taninurile precipită cu o soluție apoasă ce conține 1% gelatină și 10% clorură de sodiu;

— toate taninurile precipită cu soluții apoase de acetat de plumb, acetat bazic de zinc, acetat de cupru, clorură stanoasă;

— cu soluțiile de clorură ferică sau alaun feric, taninurile galice dau colorații și, în funcție de concentrație, și precipitate albastre negre, iar catehinele verde închis. Dacă soluția de reactiv conține în jur de 50% alcool, reacția este și mai evidentă, iar colorațiile sînt mai nete;

— cu reactivul Braemer (aceto-tungstat de sodiu), se produc precipitate galbene, de către toate taninurile. Această reacție este utilizată și pentru localizarea lor în țesuturile vegetale.

Reacții speciale. Pentru taninurile galice:

— soluțiile apoase de taninuri galice produc precipitate de culoare galbenă cu sulfura de amoniu;

— reactivul Jamet, care este o soluție de cromat de potasiu în bisulfid de sodiu produce, în prezența taninurilor galice, o colorație roșie;

— o așchie de lemn de brad, muiată în taninuri galice și supusă la vapori de acid clorhidric concentrat, se colorează în roșu.

Pentru taninurile catehice:

— cu apa de brom, acidulată cu acid acetic, toate taninurile catehice dau precipitate galbene;

— cu soluția sulfurică de vanilină, catehinele se colorează în roșu;

— cu soluția sulfurică de p-dimetilamino-benzaldehidă, taninurile catehice dau colorații roșii violacee.

Reacții de diferențiere. Reacția Styasny: o soluție ce conține aproximativ 0,4% taninuri, se fierbe, la reflux, cu o soluție clorhidrică de formaldehidă. În prezența taninurilor catehice, după o jumătate de oră de refluxare, se depune un precipitat colorat roșu viu. Se filtrează precipitatul, filtratul se neutralizează cu acetat de sodiu cristalizat și se tratează cu câteva picături de soluție de clorură sau alaun feric. Dacă sînt prezente și taninurile galice, apare o colorație violet albastră, intensă.

Acum este tot mai frecvent utilizată cromatografia pe hîrtie sau pe strat subțire de poliamidă, în scopul separării și identificării diferitelor fracțiuni tanice.

Acidul galic se identifică prin tratare cu o soluție de cianură de potasiu, cînd apare o colorație roz, care se decolorează în timp. La agitare soluției, colorația re apare.

Pentru *acidul elagic*, se prepară o soluție acetonică ce se tratează, apoi, cu câteva cristale de nitril de sodiu. La adăugarea cîtorva picături de acid acetic, se produce, în timp, sau la agitare, repede, o colorație roșie violetă.

Determinarea cantitativă a taninurilor. În vederea determinării cantitative a taninurilor se folosesc, pentru elaborarea metodelor de dozare, diferite proprietăți fizico-chimice ale acestora. În literatura de specialitate se cunosc numeroase metode de dozare cu aplicativitate în tehnică, farmacie sau fiziologia vegetală. Toate aceste metode pot fi împărțite în mai multe grupe, după cum urmează:

— metode bazate pe precipitarea taninurilor;

- metode bazate pe absorbția taninurilor de către substanțele proteice;
- metode bazate pe absorbția oxigenului în mediu alcalin;
- metode bazate pe proprietățile reducătoare ale taninurilor (metode iodometrice și manganimetrice);
- metode mixte, în care se asociază diversele metode citate.
- ca tehnică, toate aceste metode sînt gravimetrice, titrimetrice sau colorimetrice.

1. Atît Farmacopeea Română ediția VII-a cît și ediția VIII-a, (1965) oficializează o metodă gravimetrică, prin precipitare cu acetat de cupru.

2. Foarte mult utilizată, îndeosebi în tehnica materiilor tanante industriale, este așa zisa „metodă internațională cu pulbere de piele”.

În această metodă, se efectuează un decoct în condiții cantitative, din materialul vegetal și pe o probă din acesta se determină reziduul uscat, care reprezintă: $T + N$ (T = taninuri; N = netaninuri).

O altă probă de decoct se tratează cu pulbere de piele slab cromată, care absoarbe din soluție toată cantitatea de taninuri. Se determină din nou reziduul uscat, reprezentînd, de data aceasta, numai netaninurile. Cu ajutorul relației:

$$(T + N) - N = T$$

se calculează apoi cantitatea de taninuri din proba de analizat.

Metoda cu pulbere de piele nu prinde, la dozare, decît compuși tanici cu un anumit grad de condensare sau de complexitate a moleculei nefiind cuprinși în complexul cu proteinele substanțe ca acidul galic, clorogenic, rozmarinic etc. Ori, în compoziția unor produse vegetale, astfel de substanțe sînt de multe ori considerate între taninuri, deși mai mult din punct de vedere farmacodinamic (ex. *Menthae folium*).

Farmacopeea germană ca și Farmacopeea Europeană, folosesc o metodă combinată, între cea cu pulbere de piele și o metodă fotometrică. Se folosește reactivul Folin care este redus de substanțele fenolice, la compuși de culoare albastră.

3. Metoda volumo-colorimetrică Ionescu-Popescu, constă în tratarea unei soluții de tanin (sau extract vegetal) cu un exces de soluție de acid fosfowolframic, cînd se produce o colorație albastră. Soluția albastră este, apoi, decolorată, prin titrare, cu o soluție de fericianură de potasiu, în cantitate echivalentă cu taninul intrat în reacție. În această metodă pot fi cuprinse însă și alte substanțe cu acțiune reducătoare (compuși carbonilici).

4. Metoda colorimetrică a lui Lang. Decoctul din produsul vegetal se precipită cu o soluție de acetat bazic de zinc (reactiv Malvezin), care precipită numai taninurile și nu antrenează fenolii, proteinele, ozele. Precipitatul separat, se dizolvă în acid sulfuric diluat și se tratează cu acid fosfowolframic (reactiv Folin) în mediu puternic alcalin. Se produce o colorație albastră, care se fotometrează la 720 nm (filtrul spectral S72).

Se mai pot folosi și alte reacții de culoare. Astfel cu:

- tartratul feros se obține o colorație violetă;
- cu clorura ferică, în prezența acidului tartric, se obține de asemenea o colorație violetă;

— cu molidatul de amoniu colorația rezultată merge de la nuanțe de galben la roșu brun;

— cu oxidul de osmiu (OsO_4), colorații de la roșu violet pînă la negru.

Între rezultatele metodelor citate sînt însă, adesea, deosebiri mari.

Cea mai indicată, după experiența noastră, este metoda Lang. Prin această metodă se dozează atît taninurile galice cît și cele catehice. Flavonele, în schimb, nu sînt prinse aproape de loc. Sensibilitatea metodei este mare, pînă la 10^{-7} și este foarte potrivită pentru cercetările de fiziologie vegetală și controlul medicamentelor.

Metodele cu tartrat feros și acid osmic, prind mai ales taninurile galice și mai puțin pe cele catehice, metoda cu tartrat feros fiind mai sensibilă.

Rolul taninurilor în organismul vegetal. Taninurile fiind, în genere, substanțe puternice reducătoare, acționează ca antioxidanți. Se pare că plasarea taninurilor în celule și țesuturi aflate la periferia organelor plantelor, are drept scop să protejeze substanța vie împotriva acțiunii oxigenului din componența aerului. Acesta pătrunde în organismul vegetal prin stomate și lenticele.

Un rol important îl au taninurile în procesul de respirație celulară, îndeosebi, catehinele, prin funcțiile lor orto-difenolice, acționînd ca transmițători de hidrogen (vezi capitolul flavonoide).

Pe măsură ce celulele îmbătrînesc, taninurile fiziologic active se degradează prin condensare; are loc procesul de flobafenizare. S-ar putea însă, ca flobafenele să fie forma de rezervă a taninurilor și care, la nevoie, să se transforme în formă de transport. Sînt păreri chiar, că taninurile constituie substanțe de rezervă ale organismelor vegetale, dar acest lucru nu este pe deplin verificat.

Acțiune și intrbuințări. Datorită proprietăților lor generale de a precipita cu substanțele proteice, taninurile sînt puternic astringente. Concomitent cu coagularea proteinelor are loc și o acțiune de retractare a țesutului, micșorîndu-se suprafața de acțiune, proprietate care este folosită la tratarea plăgilor provenite, îndeosebi, din arsuri.

Studiile efectuate pentru stabilirea proceselor chimice care au loc în timpul tăbăcirii pieilor au adus, totodată, o serie de clarificări și în ceea ce privește acțiunea farmacodinamică a taninurilor, reducîndu-se, în ultimă instanță, la reacția dintre acestea și fibrele colagene ale pielii.

Colagenul este o proteină cu structură triplu-helix, în care aminoacizii glicocol, prolină și hidroxiprolină, reprezintă aproximativ 50% din întreaga cantitate de aminoacizi. Fiecare fibră de collagen este formată dintr-o alternanță a unor așa numite regiuni „cristaline”, formate din aminoacizi polari, cu catenă lungă, și a unor regiuni „amorfă”, de aminoacizi scurți, de asemenea polari. Doar regiunile cristaline sînt protejate față de penetrația apei și față de atacul bacterian.

În schimb, în contact cu taninul, doar zonele amorfe vor reacționa cu acesta, și aceasta numai dacă anterior, fibra a suferit un proces de gonflare.

Acțiune de tăbăcire o au taninurile cu G.M. = 500—3 000 și care prezintă una sau două grupări oxidril la 100 unități de masă.

În interiorul fibrei, taninul poate reacționa diferit cu catenele polipeptidice ale collagenului. Prin condensarea grupărilor fenolice, sau cetonice, ale taninului, cu grupările amidice ale collagenului, se formează legături covalente. Aceasta este situația în cazul procesului de tăbăcire.

Astringența are loc ca urmare a formării unor legături ionice, sau prin punți de hidrogen, mai puțin stabile. Din această cauză, tăbăcirea reprezintă un proces ireversibil, în timp ce astringența este reversibilă (fig. 310).

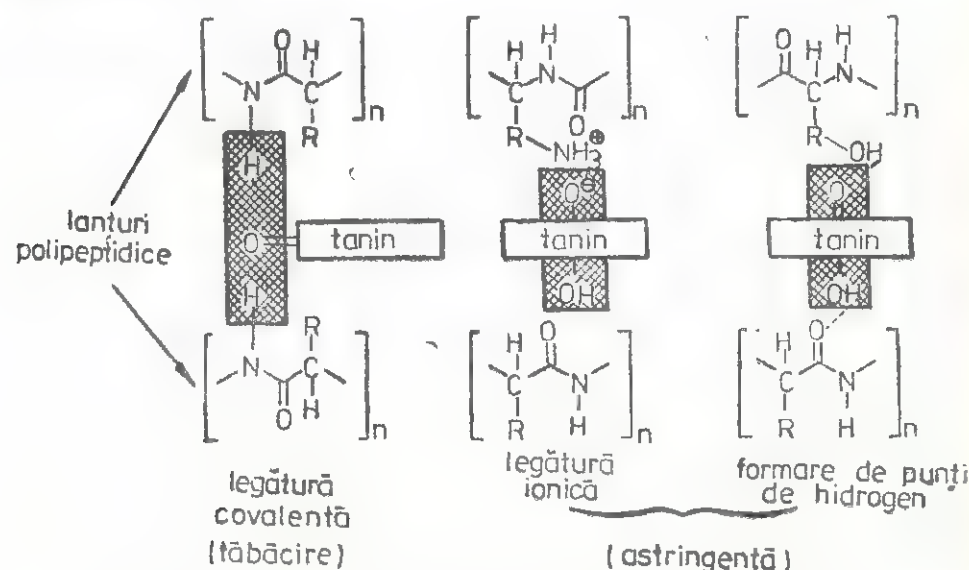


Fig. 310 — Schema complexului dintre taninuri și substanțele proteice

Taninurile formează, prin precipitarea straturilor superficiale ale mucoaselor sau țesuturilor, o peliculă, o membrană de coagulat, determinând o acțiune antiiritativă, antiinflamatoare, ușor anestezie locală, de inhibare a secrețiilor, bactericidă.

Deoarece galotaninurile, izolate, suferă în segmentele superioare ale intestinului o hidroliză care duce la inactivarea lor, singura formă activă a lor este cea de complex galo-proteic, sub această formă se găsesc în drogurile vegetale, ca atare. De aceea în farmacie se utilizează adesea combinațiile tano-proteice de tip TANALBIN (*Tanninum albuminatum*).

Combinațiile taninurilor cu proteinele fiind și imputrescibile, protejează îndeosebi plăgile externe împotriva infecțiilor, iar în anumite condiții de concentrație și dozaj fiind reversibile, dau posibilitatea țesutului să se regenereze. Dacă însă doza este mult depășită, combinațiile formate sînt ireversibile.

Dar acțiunea de coagulare a proteinelor se manifestă și asupra microorganismelor, nu numai asupra proteinelor țesutului. În felul acesta, împiedicînd infecția prin distrugerea microorganismelor, taninurile sînt și antiseptice.

În traectul gastrointestinal, taninurile acționează ca substanțe anti-diareice. Ele intervin aglutinînd bacteriile din flora intestinală, ceea ce oprește fermentația, coagulează plăgile sanguinolente, de pe intestin, dîndu-i posibilitatea acestuia să se refacă, retractează intestinul și diminuează secrețiile, prin ușoara tăbăcire a mucoasei intestinale. În felul acesta, traficul de apă este oprit și diareea stopată.

În doze mari, taninurile au acțiune inversă, laxativă sau vomitivă.

Exercitînd acțiunea de precipitare a proteinelor sanguine, prezintă acțiune hemostatică.

Catehinele, în plus, acționează în organism și ca factori P, protejînd capilarele sanguine împotriva permeabilității față de elementele figurate ale singelui.

Cercetări mai recente au pus în evidență unele proprietăți noi, farmacodinamice, ale depsidelor, în afara celor antibacteriene și antidiareice, cunoscute mai de mult. Astfel, Hussein și Maat au pus în evidență acțiunea moluscicidală a unor depside ca di- și tri-depsidele acidului p-hidroxi-benzoic, acizii m-digalic, evernic și lecanoric, față de melcii de apă din speciile *Bulinus truncatus* și *Biomphalaria pfeifferi*, răspîndiți în apele din Sudan.

În legătură cu procesul inflamației, Vaine a întreprins cercetări asupra acțiunii inhibitoare a agenților antiinflamatori nesteroidici asupra biosintezei prostaglandinelor. Cercetări extinse în acest domeniu, au scos în evidență că astfel de substanțe inhibitoare ale biosintezei de prostaglandine, sînt și unele depside (U. Sankawa). Astfel, în teste farmacologice in vivo, o serie de depside s-au dovedit a avea o netă acțiune anti-inflamatoare.

Pornind de la specii de *Monea*, utilizate în medicina tradițională chineză și indoneziană, au fost izolate două componente, avînd o activitate

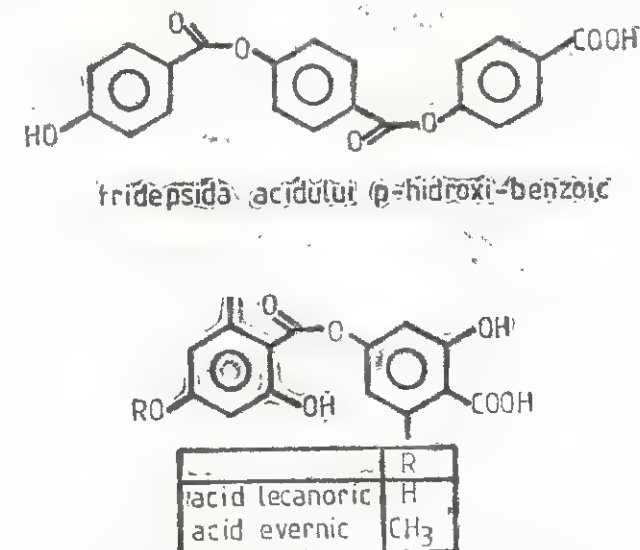


Fig. 311 — Structuri de depside și tridepside

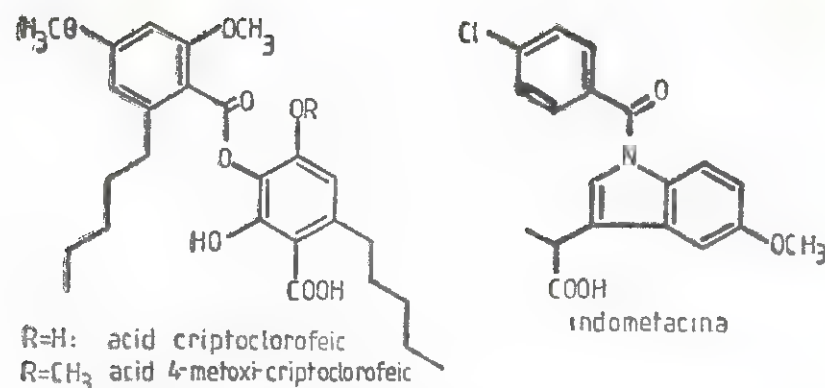


Fig. 312 — Structurile cheie ale acidului criptoclorofeic, acidului 4'-metoxi-criptoclorofeic și indometacinei

de zece ori mai mare decât indometacina. Redăm, alăturat, structurile acizilor criptoclorofeic și 4-O-metilcriptoclorofei, comparativ cu structura indometacinei.

Autori japonezi au pus în evidență acțiunea de inhibare de către unele combinații taninice, formate în special din derivați ai acizilor polifenolcarboxilici (depside), asupra formării leucotrienei B_4 (LTB_4), ceea ce aduce un argument în plus pentru utilizarea produselor vegetale cu astfel de taninuri, pentru tratamentul inflamațiilor alergice și a astmului (Kimura și colab., 1987).

În ce privește utilizarea acidului galic, esterii și eterii acestuia sînt utilizați ca antioxidanți, datorită proprietăților lor reducătoare puternice, ceea ce face ca n-propilgalatul să fie cel mai bine estimat drept captator al radicalilor liberi și radioprotector. Acțiunea radioprotectoare a galatului de propil a fost dovedită pe culturi de celule limfocitare.

Pe de altă parte, deși considerate aproximativ netoxice, taninurile pot provoca și efecte secundare nedorite. Astfel, prin resorbția unor cantități mari de tanin, poate fi lezată funcția hepatică.

Ca produse indigene, exploatate pentru obținerea industrială a taninurilor, necesare industriei pielăriei, putem cita coaja de stejar, de salcie, conurile de molid, frunzele de scumpie, galele de stejar, cioatele de la exploatarea forestieră (stejar, fag, conifere), rumegușul de stejar etc.

Bibliografie

1. KIMURA Y., OKURA H. — J. Nat. Prod., 50 (3), 1987, 392.
2. FICKWEILER E., BARTH J., MÖCKEL P. — Pharmazie, 41 (9), 1986, 671.
3. HUSSEIN-UYOUB S. M., MAAT L. — Fitoterapia, 57 (3), 1986, 203.
4. WAGNER H. — Pharmazeutische Biologie, Drogen und ihre Inhaltsstoffe, Gustav Fischer Vlg., Stuttgart-New York, 1985.
5. CORLĂȚEANU S. — Produsele accesorii ale pădurii, Edit. Ceres, București, 1984.
6. NEAMȚU GH. — Biochimie vegetală, Edit. Ceres, București, 1981.
7. CIULEI I., SOMMER L., ISTUDOR V. — Farmacognozie, vol. I, IMF București, 1979.
8. GRIGORESCU EM., STĂNEȘCU U. — Farmacognozie, IMF Iași, vol. I, 1974.

7.1. Agrimoniae herba

Sînt părțile aeriene înflorite ale speciei *Agrimonia eupatoria* L., rozacee răspîndită prin crînguri și tufișuri, în păduri și pe marginea drumurilor, comună în toată Europa, dar poate fi întîlnită și în Asia occidentală sau în Africa de Nord.

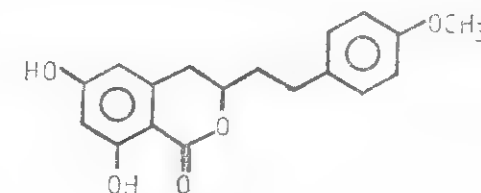
În limbaj popular este denumită turiță mare.

Se prezintă ca plantă ierbacee, înaltă pînă la 1 m, cu tuplina ramificată spre vîrf. Frunzele, imparipenat compuse, sînt formate din 5—9 foliole mari, între care sînt dispuse foliole mici. Toată planta este acoperită de peri tectori mătăsoși.

Inflorescențele în formă de spic sînt formate din flori mici galbene.

Produsul uscat este lipsit de miros, iar gustul este astringent și aromat.

Compoziție chimică. Conține taninuri catehice și flavone alcătuite, îndeosebi, din hiperozidă alături de cvercitrizidă, rutozid și 7-glucozidele apigenolului și luteolului (M. Jamato, 1962; Y. Kimura, 1968; J. Sendra, J. Zieba, 1972). După Hegnauer, conține o izocumarină denumită agrimonolid.



agrimonolid

Acțiune și întrebuințări terapeutice. În afară de acțiunea astringentă și antidiareică, preparatele de turiță mare sînt folosite în tratamentul unor tulburări circulatorii ca și în reumatism. Mai de curînd, au fost puse în evidență proprietățile antivirale ale infuziei de turiță mare.

Bibliografie

1. ZAVATI O. și colab. — Bul. A.S.M., 4, 1984, 70.
2. HEGNAUER R. — Chemotaxonomie der Pflanzen, Burkhäuser Vlg., Basel-Stuttgart Ed. VI, 1973.

7.2. Alchemillae herba

Reprezintă întreaga plantă aeriană înflorită a speciei *Alchemilla vulgaris* L. (*Rosaceae*), cu denumirea populară crețisoară, brumărie. Este o plantă mică, rar trecînd de 20—30 cm înălțime, răspîndită prin pășunile umede de munte, din toată zona centrală și nordică a Europei.

Se recunoaște ușor după frunzele sale de formă aproape circulară, 7 pînă la 11 palmat lobate, cu marginile lobilor fin dințate. Sînt

acoperite de peri tectori pe care, în momentele de umiditate ridicată, se prind numeroase picături strălucitoare de apă.

Florile sînt mici și de culoare galben verzuie.

Compoziție chimică. Conține taninuri galice și glicozide ale cverceto-ului și kempferolului alături de leucocianidol.

Acțiune și întrebuințări. Datorită componentelor citate posedă proprietăți astringente și antidiareice. Pornind de la utilizarea sa în medicina tradițională, în afecțiuni ginecologice, colectivul prof. T. Goina și P. Petcu (1951—1972), au realizat preparatul „EXTRACT DE ALCHEMILLA”, avînd calitatea de a remedia sterilitatea și de a evita avorturile spontane, în primele luni de sarcină. Se pare că în afara acțiunii hemostatice, taninurile din crețișoară posedă și o activitate de consolidare și tonifiere a mușchilor uterini.

Bibliografie

1. TUKA L., — Specii de Alchemilla din R. S. România pentru întrebuințare terapeutică, Teză doct., IMF—Cluj-Napoca, 1978.
2. TUKA L., TĂMAȘ M. — Farmacia, 25 (4), 1977, 247.

7.3. Anserinae herba

Reprezintă partea aeriană înflorită a plantei *Potentilla anserina* L. (*Rosaceae*), denumită popular coada racului, iarba gîștelor, arginițică, dar și scrîntitoare. Este o plantă comună prin finețe, livezi, pe lîngă ape sau drumuri, mai ales în zonele colinare, pînă în cele montane.

Posedă o rozetă de frunze bazilare, penat compuse, cu foliole mai mult rotunde, dințate pe margini. Pe fața inferioară a frunzelor se găsesc numeroși peri care dau aspect argintiu întregii plante, de unde denumirea de arginițică. Tulpinile sînt tîrtoare, iar florile solitare sînt de culoare galben aurie.

Întreaga plantă nu trece de 20 cm înălțime.

Produsul vegetal este format numai din frunzele bazilare (*Anserinae folium*), fără tulpinile tîrtoare și au culoare verde argintie.

Compoziție chimică. Conține 5—1% taninuri galice și elagice, substanțe flavonice, colină, steroli, glucide (glucoză, fructoză, ramnoză).

Acțiune și întrebuințări terapeutice. Posedă proprietăți astringente, antidiareice, antispastice și antiseptice. Se recomandă în tratamentul diareei, al colicilor intestinale sau în alte afecțiuni ale micului bazin, în contracții dureroase preciclice. Se folosește, de asemenea, ca hemostatic și pentru spălături vaginale.

Cercetări întreprinse de Hamza și col., au arătat că extractele din părțile aeriene ale plantei, prezintă inhibiție totală față de *Salmonella enteritidis*, *S. paratyphi* A, *S. paratyphi* B, *Shigella flexneri* 2a, *S. sonnei* și *Staphylococcus aureus* inhibiție parțială față de *Salmonella typhi*, *S. paratyphi* C și *Escherichia coli*; inhibiție neconcludentă față de *Salmonella typhimurium*.

Extractele din părțile subterane sînt total active față de toate sușele cercetate, în afară de *Salmonella typhi*.

Produsul uscat intră în compoziția CEAIULUI ANTIDIAREIC, iar Laboratorul Galenic al Oficiului Farmaceutic Tîrgu Mureș, realizează preparatul ANSEROPOTAN, cu aceiași acțiune.

Bibliografie

1. HAMZA O., — Cercetări farmacognostice în vederea valorificării superioare a speciei *Potentilla anserina* L., Teză doct., I.M.F. -Tg. Mureș, 1979.
2. HAMZA O., DOMOKOS L. ÉÁCZ G., — Farmacia, 27(3), 1979, 135.

7.4. Bistortae rhizoma

Reprezintă produsul format din rizoamele care au fost curățate de rădăcini, recoltate de la specia *Polygonum bistorta* L. (*Polygonaceae*) și denumită popular răculeț sau rădăcina șerpilor. Este denumit astfel din cauza rădăcinilor torsionate, de cele mai multe ori în formă de S.

Rizoamele au formă torsionată, aplatizată, cu suprafața rugoasă, sînt dure, compacte. Suprafața este de culoare brun închis iar la interior roșietică, cu punctuații mai albicioase. Sînt groase de circa 1 cm și lungi pînă la 10 cm. Nu au miros iar gustul este astringent.

Conțin pînă la 20% taninuri mixte.

Datorită taninurilor au proprietăți astringente, antidiareice, hemostatice, fiind utilizate și în tratamentul metritelor, leucoreei. Extern, se folosesc în deosebi preparatele sub formă de extract, fiind administrate în tratamentul hemoroizilor, iar sub formă de poțiune, ca gargarisme, în stomatite și faringite.

7.5. Cotini coggygiae folium

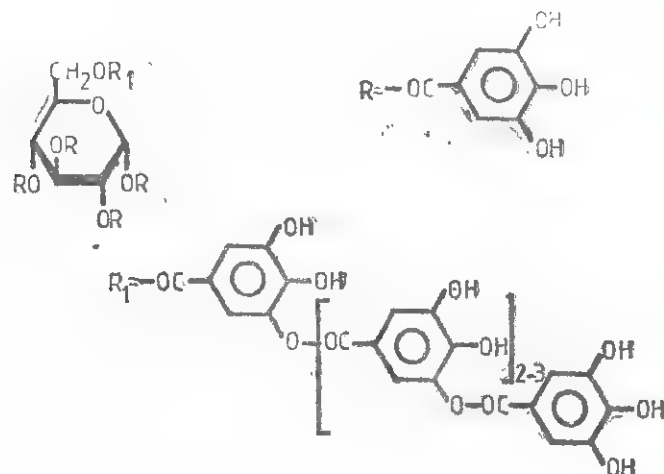
Frunzele de scumpie, sau oțetar, se recoltează de la anacardiacea *Rhus cotinus* (sin. *Cotinus coggygia*), dar și de la alte specii ca *R. coriaria* L., *R. glabra* L., *R. thyphyna*. *R. cotinus* este o plantă originară din sudul Europei, la noi răspîndită prin locuri aride și pietroase, colinare, din Banat pînă în Dobrogea, de-a lungul Dunării, în depresiunea Hunedoarei, în Buzău și Vrancea, pe Prut pînă în zona Iașului.

Prezintă frunze penat-compuse și flori dispuse în panicule, care la maturitate formează un papus elegant, din care cauză planta este cultivată și în scopuri ornamentale.

Compoziție chimică. Frunzele conțin 15—30% taninuri, în cea mai mare parte derivați ai acidului elagic, galic și m-digalic, ca și flavonozide, glicozide ale fizetinei și miricetolului. De asemenea, 0,1—0,2% ulei volatil. După datele lui H. A. Hoppe, din 1975, produsul conține 15—23% tanin și 0,1—0,2% ulei volatil din care 50% este format din mircen.

După datele obținute în R. P. Ungară, frunzele și lăstarii conțin 0,1% ulei volatil dar din care cca 90% este format din α -pinen și limonen.

Marczal și col. [1982] au stabilit și formula generală a taninurilor galice din *Cotinus coggygia*, dar și din alte anacardiacee, după cum urmează:



Acțiune și întrebuintări terapeutice. Uleiul volatil este activ 100% față de bacteriile gram-pozitive și 30—50% față de cele gram-negative. Verzar—Petri a experimentat cu extracte conținând leucodelfinidol și a demonstrat acțiunea lor antibacteriană și antivirală marcată (față de virusurile gripei A și B, ca și față de unii germeni ca *Staphilococcus aureus*, *Streptococcus pulmonariae*, *S. hemolyticus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*).

Produsul vegetal este utilizat ca astringent, în deosebi sub formă de gargară, în afecțiuni bucale, gingivite. Preparatele de scumpie mai sînt folosite în tratamentul incontenentei urinare.

La recoltarea frunzelor trebuie acordată atenție, deoarece pentru unele persoane, mai sensibile, constituie un factor alergen, provocând dermatite de contact sau chiar fenomene anafilactice.

Bibliografie

1. GRIGORESCU EM., CIULEI I., STĂNESCU U. — Index fitoterapeutic, Edit. Medicală, București, 1986.
2. HÉTHÉLYI E., DOMOKOS J., — LEMBERKOVICS E., VERZAR-PETRI G. — Herba Hung., 25 (1), 1986, 135.
3. VERZAR-PETRI G., MARCZAL G., OROSZLÁN P. — Flavonoids and Bioflavonoids, Akad. Kiado, Budapest, 1986.
4. MARCZAL G., VERZAR-PETRI G., BLAZICS G.Y. — Herba Hung., 21 (2-3), 1982, 165, 1872.

7.6. Gallae

Gallae turcicae, Gallae halepensis. Galele sînt formațiuni hipertrofice care iau naștere din transformarea mugurilor foliari ai speciei *Quercus lusitanica* var. *infectoria* Olivier (*Fagaceae*) în urma înțepăturilor insectei *Cynips gallae tinctoriae* (*Hymenopterae*). Popular sînt denumite gogoși de ristic.

Specia de stejar, de pe care se recoltează galele, este originară din Asia Mică.

Recoltarea. Galele se culeg înainte ca insecta să-și fi luat zborul din interiorul lor, adică, pînă a nu fi perforat orificiul de ieșire. În stadiul acestor galele sînt mai grele, mai compacte și constituie un produs de calitate superioară.

Totdeauna, însă, printre aceste gale se găsește un oarecare procent de gale perforate, din cauza dezvoltării timpurii a insectei. Acestea sînt mai ușoare și micșorează valoarea sortului comercial. De altfel, normele de calitate admit totdeauna un anumit procent de gale perforate.

Uscarea se face cel mai frecvent pe cale naturală.

Caeactere macroscopice. De regulă, galele au formă sferică, cu asperități pe suprafața lor, ca niște vîrfuri conice, împrăștiate neregulat și care corespund scuamelor modificate, din alcătuirea mugurelui foliar.

Ele sînt tari, dure, compacte, grele, cu suprafața dintre vîrfuri netedă. Unele din ele sînt perforate.

Dacă se taie o astfel de gală în două, se poate vedea, în interior, o cavitate sferică cu pereții de culoare cenușiu închis. O gală are, în general, dimensiuni cuprinse între 1–2 cm diametru, iar greutatea poate să ajungă pînă la 5–6 g.

Culoarea galelor este cenușiu verzuie, mai mult sau mai puțin pronunțată la cele neperforate (numite și gale negre) și mai albicioasă la cele perforate (care mai poartă și denumirea de gale albe).

Gustul este astringent datorită taninului, însă sînt lipsite de miros. Dacă se sparg și se înmoaie în apă, atunci dezvoltă mirosul specific de materie tanantă.

Caractere microscopice. Într-o secțiune transversală, în peretele unei gale, pot fi observate, la lupă, două zone distincte.

Zona externă este formată dintr-un parenchim celulozic, în celulele căruia se observă, la microscop, cristale prismatice de oxalat de calciu și granule sferice de tanin. Zona internă este constituită dintr-un țesut sclerenchimatos care se transformă, treptat, către interior, în celule din ce în ce mai lignificate (celule pietroase).

Se mai observă, de asemenea, că la centru, cavitatea internă, în care se dezvoltă insecta, este căptușită cu un strat subțire de celule parenchimatoase în care se găsește amidon, ulei gras și granule de tanin.

În pulbere, se pune în evidență, într-un preparat în cloral hidrat și floroglucină, prezența, îndeosebi, a celulelor pietroase în toate stadiile de sclerificare.

Compoziția chimică. Conțin 25–45% taninuri galice, constituite din esterii glucozei cu acidul galic și m-digalic, în diferite stadii de esterificare pînă la pentadigaloil-glucoză. Un component interesant este reprezentat

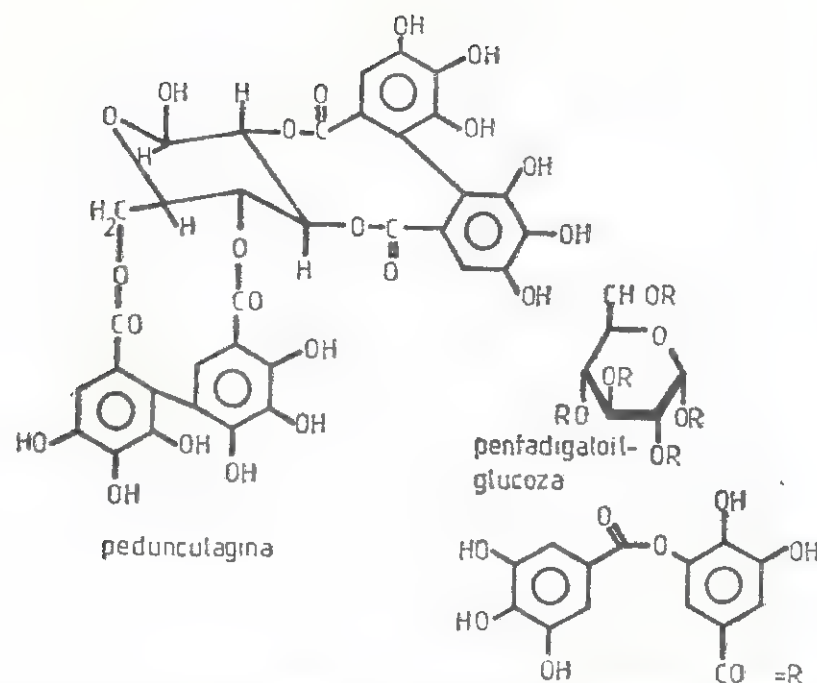
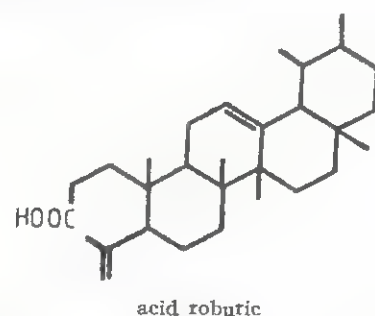


Fig. 313 — Structura chimică a pedunculaginei și pentadigaloil glucozei

de pedunculagină, un tetraester al glucozei cu acidul hexa-hidroxi-difenic (O.Th. Schmidt și colab., 1965).

În compoziția taninului se mai întâlnește pînă la 3% acid galic, 2% acid elagic, acid m-digalic.

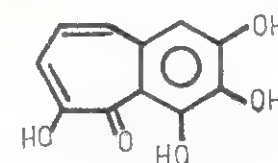
Galele mai conțin glucoză, amidon, substanțe lipoide, 1,5% substanțe minerale, iar Mangoni și Belardini (1964) au identificat un produs de degradare al α -amirenolului, acidul roburic.



Întrebuințări. Sub formă de tinctură, galele sînt întrebuințate în badijonări și gargarisme, în afecțiuni ale cavității bucale.

Oea mai largă utilizare o găsesc ca materie primă pentru extragerea acidului tanic, de fapt pentadigaloilglucoza, care constituie „acidum tanicum” purum înscris în unele farmacopei (la noi în FR—VII).

În compoziția chimică a galelelor a mai fost identificat un pigment roșu, cu structură tropolonică și care poartă denumirea de purpurogalină. *In vitro*, el se obține prin condensarea oxidativă a pirogalului, dar nu se cunoaște calea de biosinteză în gale.



purpurogalina

În țara noastră se colectează galele de pe frunzele de stejar indigen, ca activitate a unor viespi din familia *Cynipidae* (*Cynips quercus calcis*, *C. kollari*, *C. folii*, *C. hungarica* etc.). Conțin 25—35% tanin. Aceleași viespi înțepă și ghindele imature, din care rezultă „colțani”, cu 23,1—32,5% taninuri.

Bibliografie

1. GRIGORESCU EM., CIULEA I., STĂNESCU U. — Index Fitoterapeutic, Edit. Medicală, București, 1986.
2. CORLAȚEANU S. — Produsele accesorii ale pădurii, Edit. Ceres, București, 1984, p. 220.

GALLAE SINENSIS

Sînt galele ce se formează în urma înțepării mugurilor foliari ai speciei *Rhus semialata* Mum. (*Anacardiaceae*), de către insecta *Aphis sinensis*. Sînt originare din China, au forme foarte diferite, păstrînd, în general, vîrfurile conice corespunzătoare scuamelor, însă de cu totul alt aspect decît al galelelor descrise anterior. Aceste gale ajung pînă la dimensiuni de 5—6 cm lungime dar sînt, în schimb, foarte ușoare din cauză că perețele lor nu depășește cîtiva milimetri grosime și în felul acesta au, în interior, o cavitate de dimensiuni mari (practic sînt goale la interior).

Culoarea lor este cenușie brună, datorită numeroșilor peri cu care este acoperită suprafața exterioară, ceea ce le dă și un aspect catifelat, la pipăit.

Spre deosebire de galele turcești, au un miros pronunțat, caracteristic și foarte dezagreabil.

Se folosesc în același scopuri ca și galele turcești, dar mai puțin frecvent.

Rhus toxicodendron L., originar din America de Nord, produce o secreție de consistență uleioasă, cu acțiune vezicantă. *Rhus succedanea* L., originar din Japonia, posedă fructe care prin presare produc „ceara de Japonia”, succedaneu al cerei de albine.

Rhus vernicifera D.C.R., produce vestitul lac chinezesc.

Rhus coriaria L., originar din sudul Franței, produce sumacul de Sicilia. Frunzele conțin pînă la 15% tanin galic și miricetol. Pentru noi,

cea mai importantă specie este *Rhus cotinus* L.; plantă din care se obține vestitul sumac autohton. În speciile *R. typhina*, *R. aromatica* și *R. coriaria*, originară din Georgia (URSS), Buziașivili și colab. (1971), au pus în evidență, în afara galotaninurilor, și a șase flavonozide, după cum urmează: ramnofuranozida- și glucopiranozida-miricetolului; ramnofuranozida-, arabinofuranozida- și glucopiranozida-cvercitolului, precum și glucopiranozida-kempferolului.

7.7. Gei rhizoma, Rhizoma Caryophyllata

Sub această denumire se înțeleg rizoamele însoțite de rădăcini, aparținând speciei *Geum uralicum* L., din familia *Rosaceae*, denumită popular cerențel, cuișorită sau ridichioară.

Este o plantă erbacee, vivace, răspândită în marginea pădurilor, poienilor, zăvoaielor din toată Europa temperată. Este înaltă până la 30–40 cm, cu frunze lirate, inegal dințate, cu peri aspri și flori galbene, solitare, pe timpul rozaceelor. Fructele sînt poliachene globuloase, fiecare achenă avînd virful, care este restul stilului, recurbat și agățător.

Obținerea produsului. Recoltarea rizomilor se face toamna, mai puțin primăvara, înainte de apariția frunzelor.

Rizoamele se scot din pămînt destul de ușor fiind superficiale, se scutură, se curăță de părțile aeriene, se spală într-un curent puternic de apă, se lasă cîteva zile la zvîntat, se usucă.

Rizomii de toamnă sînt cei mai bogați în taninuri.

Caractere macroscopice. Se prezintă sub formă de rizomi nedecorticați, drepți sau recurbați, mai mult sau mai puțin tuberiformi, prevăzuți cu numeroase striuri transversale, fine. De obicei, suprafața lor nu este bine vizibilă din cauză că sînt acoperiți de numeroase radicle subțiri, de dimensiuni inegale, sau de bazele persistente ale acestora. Radicele se înfășoară sau se răsucesc (la uscare) în jurul rizomului.

La partea superioară, mai îngroșată, se observă cicatricele tulpinilor aeriene și bazele pețiolurilor frunzelor bazilare.

La rupere, suprafața rizomului este dură și neregulată.

Au dimensiuni, cele mai mari, pînă la 1–1,5 cm grosime și 5–7 cm lungime, pe cînd rădăcinile ajung la 1–2 mm grosime și o lungime de pînă la 5–10 cm.

Culoarea, la exterior, este brună sau brună închis, iar la interior roz brună, închizîndu-se către brun prin conservare îndelungată. Gustul este astringent iar mirosul, în stare uscată, slab aromat. Rizoamele proaspete au miros de cuișoare (eugenol).

Caractere microscopice. Într-o secțiune transversală, prin rizom, se observă, la exterior, resturi din scoarța primară, separată de celelalte țesuturi (de formație secundară) printr-o endodermă pluristratificată (A.F. Gammerman, 1954).

Scoarța secundară este formată dintr-un parenchim cortical obișnuit și un liber secundar, delimitat de cambiu.

În zona de lemn pot fi observate două porțiuni bine distincte, de proporții aproximativ egale. În exterior se pot vedea grupe de vase de

lemn incluse într-un parenchim lemnos, nesclerificat, alternînd cu zone de parenchim lemnos, fără vase de lemn. În zona mai profundă, vasele de lemn sînt înglobate într-un parenchim lemnos sclerificat, ce alternează cu porțiuni de parenchim lemnos nesclerificat și corespunzător celui din zona externă.

În centru se află o măduvă, de obicei bine dezvoltată.

În dreptul fasciculelor de lemn, către centru, se pot observa uneori resturi de lemn primar.

În toate parenchimurile sînt prezente druze mici de oxalat de calciu.

Secțiunea transversală, în rădăcină, prezintă, în mare, aproximativ aceeași structură și următoarea succesiune de țesuturi: epidermă, parenchim, endodermă pluristratificată, parenchim cortical și liber secundar, cambiu, 4–6 fascicule de lemn, separate prin raze medulare largi.

Compoziția chimică. Principiile active ale rizomului de cerențel sînt constituite din taninurile de natură galică și catehică.

Produsul oficial trebuie să conțină cel puțin 10% tanin, după cum prevedea FR VII, unde acest produs era oficializat. În comerț se găsesc însă mostre de produs ce conține pînă la 24% taninuri. Alături de tanin, mai conține acid galic și elagic în stare liberă.

În rizoamele de cerențel a mai fost identificată o glicozidă, denumită geozida, care este glicozida eugenolului cu vicianoza, diholozidă constituită din glucoză și arabinoză.

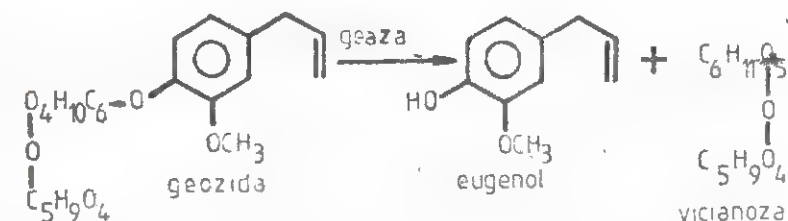


Fig. 314 — Produși de hidroliză a geozidei

Prin hidroliza geozidei, în prezența unei enzime, denumită geaza, alături de eugenol se obține vicianoză, pe cînd prin hidroliza acidă, glicozida se scindează în toate componentele sale, adică eugenol, glucoză și arabinoză.

În compoziția produsului se mai află D-catehină, galoilglucoză, acid cafeic și clorogenic (L. Gstirner, 1962), precum și ulei volatil, un principiu amar, rezine, mucilagii, oze reducătoare. Mirosul produsului proaspăt ca și cea mai mare parte a compoziției uleiului volatil este datorată prezenței eugenolului.

Reacții histochimice. Prin absorbția reactivului Braemer în rizomul proaspăt, ca urmare a cufundării rădăcinilor acestuia în reactiv, taninul este pus în evidență prin apariția unui precipitat galben, în celulele tuturor parenchimurilor. În mod deosebit, abundă în liberul secundar și în endodermă pluristratificată.

Acțiune și întrebuințări. Datorită taninului este folosit ca astringent. Este foarte indicat în gargarisme, în tratamentul stomatitelor; datorită

prezenței eugenolului, în afara mirosului plăcut, posedă, pe lângă acțiunea astringentă a taninului și o acțiune antiseptică.

Se administrează sub formă de tinctură, extract fluid, sirop, infuzie și decoct, în gargarisme sau ca antidiareic.

Este un înlocuitor indigen al rădăcinii de *Ratanhia*.

Intră în compoziția CEAIULUI ANTIDIAREIC și a CEAIULUI PENTRU GARGARĂ. În unele țări este folosit și produsul GEI URBANI HERBA.

Bibliografie

1. GRIGORESCU EM., CIULEI I., STĂNESCU U. — Index Fitoterapeutic, Edit. Medicală, București, 1986.
2. GRIGORESCU EM., STĂNESCU U., — Farmacognozie, Edit. IMF-Iași vol. I, 1974,

7.8. Hamamelidis folium

Reprezintă frunzele obținute de la specia *Hamamelis virginiana* L., din familia *Hamamelidaceae*, arbust originar din America de Nord. Se prezintă ca un arbust sau arbore mic, de 2—7 m înălțime, numit în zonele de băștină și „nucul vrăjitorilor”.

Caractere macroscopice. Produsul brut este format din frunze subțiri, cele tinere ușor pubescente, scurt pețiolate, ovale sau rombice, asimetrice la bază. Marginea este incis dințată iar nervația penată, mai pronunțată pe fața inferioară. Nervurile de ordinul trei și patru se anastomozează, conducând la un aspect fin reticulat, vizibil cu lupa.

Sînt late de 7—8 cm și lungi de 10—15 cm.

Culoarea lor este verde mată, la cele mai îndelung conservate ajungînd pînă la verde brun sau brun roșcat. Sînt lipsite de miros, iar gustul este astringent, amarui.

Caractere microscopice. În dreptul nervurii mediane, secțiunea transversală prezintă un fascicol conducător caracteristic, alcătuit dintr-un fascicol libero-lemnos concentric, centroxilemic, deasupra căruia se suprapune un al doilea fascicol colateral, normal. Tot ansamblul este înconjurat de un periciclu sclerificat, însoțit de cristale prismatice de oxalat de calciu. Sub cele două epiderme de observă zone, mai mult sau mai puțin largi, de colenchim.

În limb, mezofilul este heterogen asimetric și străbătut transversal, de sclereide mari, de la o epidermă la alta. Țesutul palisadice este format dintr-un singur rînd de celule.

La frunzele tinere, se observă adesea, pe epiderma nervurilor, peritectori unicelulari, sclerificați, asociați în mănunchiuri.

Compoziția chimică. Produsul conține în jur de 8% taninuri galice, hamamelitanin, constituit din galoil-, sau m-digaloil-hamameloză. Farmacopeea Română Ed. VIII-a (1966), în care produsul a fost oficializat, cerea un minimum de 7,5% tanin.

Prin hidroliză cu tanază, hamamelitaninul se desface în acid galic și hamameloză (hidroximetil-D-riboza).

Frunzele mai conțin glicozide ale cvercitolului, kempferolului și miricetolului, colină, mucilagii, pectine, precum și o glicozidă hidrosolubilă.

În frunzele proaspete se găsește un ulei volatil, în care au fost identificate prin gazocromatografie hidrocarburi C_6 — C_{11} , di- și trimetilbenzen, metil-etil-, metil-izopropil- și etil-benzen, 2-hexanal, benzaldehidă, fenil-acetaldehidă, hexanol, 3-hexanol, 3-octenol, linalool, α -terpineol, borneol, alcool benzilic, oxid de linalool, guaiacol, timpol, carvacrol, eugenol, geranil-acetonă, α - și β -iononă, dihidroactinidiol, diizobutilftalat, stearat de etil, alcooli sescviterpenici, adipat de diizobutil.

Pentru obținerea uleiului volatil, frunzele proaspete sînt supuse antrenării cu vapori de apă cînd, alături de ulei, se obține și *Aqua Hamamelidis*, mult utilizată în cosmetică.

Acțiune și întrebuințări terapeutice. Datorită taninului, produsul este utilizat ca astringent și hemostatic. Este, totodată, un descongestionant prin vasconstricție venoasă periferică (în felul acesta reglementează circulația venoasă). A fost administrat cu bune rezultate în tratamentul varicelor. Acționează asupra fibrelor musculare netede ale uterului, împiedicînd contracția fibrelor longitudinale, pe cînd cele circulare își continuă contracția normală.

Se administrează sub formă de tinctură, extract fluid sau unguent, în afecțiuni venoase (varice, hemoroizi), în stări congestive uterine, ca antidiareic și în cosmetică. Se asociază frecvent cu *Extractum Hydrastidis*, escină, rutozid, într-o serie întregă de preparate cu acțiune antivaricoasă.

Bibliografie

1. MARTELLI A., BICCHI C., FRATTINI C. — Riv. Ital. EPPOS, 60 (3), 1978, 261; 61 (3)k, 1979, 99.

7.9. Lamii albi flos, folium, herba

Acest produs vegetal este constituit numai din frunzele ori florile, sau toată partea aeriană a speciei *Lamium album* L., denumită popuar urzică moartă sau, încă, sugel alb. Este o plantă care poate fi întîlnită în cele mai inculte locuri, prin păduri, poieni, tufișuri, pe lângă garduri și drumuri. Fiind o plantă perenă erbacee, aparținînd familiei *Labiatae*, posedă o tulpină cvadrangulată, atingînd o înălțime de maximum 40 cm, acoperită cu peri moi, neutricanți, cu frunze pețiolate, oval-cordiforme, acuminate, cu margine neegal crenat-serată și dispuse opus.

Florile, plasate axilar, sînt albe sau alb gălbui. Gustul produsului este amarui iar mirosul caracteristic.

Se recoltează cînd ajunge la deplina înflorire, iar uscarea se face la temperatură moderată, la umbră.

Compoziție chimică. Conține taninuri catehice, flavonozide, acizi polifenolcarboxilici, mucilagii, ulei volatil, vitamine C și K, alcaloizi, amine biogene ca histamină, tiramină, metilamină (Grecu, I. Muicaj., 1977).

Se folosește datorită proprietăților sale astringente, în tratamentul leucoreii constituționale nebacteriene, sub formă de spălături sau instilații vaginale (M. Kory și colab., Clujul Medical, 1982).

Se mai poate folosi în unele afecțiuni ale căilor respiratorii, în tratamentul tusei și al răcelii, ca hemostatic, antimalaric, antireumatic și în tratamentul hipertrofiei de prostată. Organele subterane, se pare că pot fi indicate în tratamentul ulcerului gastric.

Se mai utilizează, uneori, îndeosebi în medicina tradițională, speciile *L. purpureum* L., *L. galeobdolon* (L.) Nathorst, *L. maculatum* L.; *L. purpureum* ar merita cercetate pentru conținutul sau în fitosteroli.

7.10. *Quercus cortex*

Sînt scoarțele ce se recoltează de pe ramurile tinere, pînă la trei ani, ale speciilor *Quercus robur* L. (sin. *Q. pedunculiflora* Koch) (stejarul) și *Q. sessiliflora* Salisb. (sin. *Q. petraea* (Matt.) Liebl.) (gorun, tufan), din familia *Fagaceae*.

Stejarul este un arbore înalt, robust, pînă la 50 m înălțime uneori, cu frunze lobate, ovale, pe cînd tufanul nu trece de 10—15 m și formează pădurile de cîmpie, din toată Europa pînă în Asia occidentală.

Obținerea produsului. Recoltarea scoarțelor are loc primăvara cînd seva începe să circule intens, iar scoarțele se desprind ușor de pe ramurile arborelui. Se practică tăieturi inelare, de-a curmezișul ramurilor, la o distanță de 15—25 cm și care se unesc prin incizii longitudinale. Se desprind apoi cu ajutorul vîrfului de cuțit, se cojesc de tot, după care se îndepărtează cojile bătrîne (cu prea multe crăpături) ca și cele ce conțin resturi din lemn.

Se usucă în aer liber sau în uscătoare artificiale la 40—45°C.

Caractere macroscopice. În timpul uscării o parte din scoarțele mai late se rulează în bucăți tubulare sau sub formă de jgheab, cu o suprafață externă netedă, lucioasă, cu lentilele alungite transversal. Scoarțele mai groase sau mai înguste, rămîn plate.

Suprafața internă este aspră, cu striuri proeminente. În ruptură, se observă, la exterior, o suprafață netedă, pe cînd, către partea internă, sînt fibroase.

Așa cum s-a amintit la recoltare, luhgimea fragmentelor atinge 10—25 cm, pe cînd grosimea este cuprinsă între 1—3 mm.

Suprafața externă lucioasă, are o nuanță cenușiu argintie, iar la interior este brună sau galben brună. Gustul este astringent iar mirosul lipsește, însă, prin înmuiere în apă dezvoltă un miros, specific, de materie tanantă.

Caractere microscopice. Secțiunea transversală, practică în scoarță, prezintă la exterior un suber destul de dezvoltat. În parenchimul cortical, care urmează, se pot observa, împrăștiate, pachete mici de celule pietroase.

În zona mediană a parenchimului cortical există, de regulă, un lanț continuu de pachete de celule pietroase și fibre liberiene, intercalate, for-

mînd un cordon mecanic. Uneori, în partea externă a parenchimului cortical, pot fi întîlnite una sau două benzi de suber secundar.

Liberul secundar este străbătut transversal de raze medulare uni-seriate. De-a lungul liberului secundar se mai observă șiruri longitudinale de pachete de fibre liberiene, însoțite de cristale prismatice de oxalat de calciu. Din loc în loc, în liberul secundar se mai văd pachete de celule pietroase, de diverse dimensiuni, care se intercalează între razele medulare pe care le deformează. Celulele întregului parenchim conțin numeroase druze de oxalat de calciu.

Pulberea este formată din fragmente de suber, de parenchim cortical, celule pietroase izolate sau asociate și din fragmente de pachete de fibre liberiene cu teacă cristaligenă.

Compoziția chimică. Scoarța de stejar poate să conțină 8—20% taninuri mixte, în general însă acest conținut rareori trece de 10%.

Din componența taninurilor localizate, în cea mai mare parte în razele medulare și în jurul elementelor mecanice ale scoarței, s-a izolat acid galic, acid elagic și acid cvercitanic, care este, de fapt, un amestec de catehină, epicatehină, galocatehină și leucoantociani.

Acidul galic se mai găsește sub forma unor poliesteri cu glucoza.

Prin îmbătrînirea scoarței, acidul cvercitanic scade datorită unui proces de flobafenizare, care imprimă colorația produsului.

Mai conține un ciclitol (cvercitolul), un principiu amar (cvercina), substanțe pectice și rezinoase, oxalat de calciu.

În scoarțele, dar și în frunzele stejarului, au fost puse în evidență numeroase combinații triterpenice pentaciclice ca fridelinul, epifridelinul, lupeol, taraxerol, glutinonă, glutinol, fridelanol, dipterocaprol, damarendiol (L. Mangoni, M. Belardini, 1963; P. Monaco și colab., 1973).

Reacții histochemice. Într-o secțiune transversală tratată cu clorură ferică, celulele acestea se colorează în negru albastrui.

Acțiune și întrebuințări terapeutice. Datorită taninului, produsul poate fi utilizat ca astringent, hemostatic și antidiareic.

Sub formă de pulbere fină era folosit altădată, pentru pudrarea plăgilor în loc de tanin pur, mai ales în arsuri, dar și în tratamentul unor eczeme zemuinde.

Se administrează sub formă de infuzii și decocturi (5—10%), în gargarisme, ca loțiuni hemostatice, în tratamentul stomatitelor, a degerăturilor și a transpirației picioarelor, ca și în medicina veterinară.

Întră în compoziția CEAIULUI ANTIDIAREIC.

Mult folosită altădată în farmacie, scoarța de stejar este întîlnită astăzi numai în ceaiuri, dar mai ales în medicina populară. Cea mai largă utilizare o găsește însă în industria tăbăcăriei.

Uneori se folosesc și ghindele, fructele stejarului, sub denumirea de QUERCUS SEMEN sau QUERCUS GLANDULES care, datorită conținutului în tanin și amidon sînt folosite, sub formă de făină, în diareea copiilor.

Bibliografie

1. FOKINA G. A. — Rastit. resursi, 18 (1), 1982, 127.
2. GRIGORESCU EM., STĂNESCU I. — Farmacognozie, Edit. IMF-Iași, vol. I, 1974.

7.11. *Ratanhia radix*

Acest produs este constituit din rădăcinile plantei *Krameria triandra* Ruiz et Pavon, din familia *Leguminosae*, originară de pe coastele boliviene și peruviene ale Anzilor Cordilieri, la altitudini de 1000—2500 metri. Planta propriu zisă posedă un port mic, 15—30 cm înălțime, cu frunze simple, izolate sau stipelate, alterne, și flori zigomorfe, hermafrodite, în spice terminale de culoare roșie. În pământ, în schimb, prezintă un sistem radicular, foarte dezvoltat, până la câțiva metri.

Obținerea produsului. Se recoltează normal, când se dezgroapă cât mai mult din sistemul radicular al plantei, ce-și întinde rădăcinile la mare distanță sub suprafața solului.

Caractere macroscopice. Se prezintă sub formă de bucăți cilindrice, uneori ramificate, lemnoase, dure, greu de rupt. Uneori, scoarța se desprinde, rămânând lemnul cilindric, foarte dur. Fragmentele produsului din comerț sînt lungi de 25 cm și groase de 1—3 cm.

La exterior, ca de altfel scoarța în toată grosimea sa, are o culoare roșie violacee sau brun roșcată; lemnul, la interior, este galben brun.

Gustul este astringent, mai mult sau mai puțin amar, iar mirosul lipsește.

După forma generală, aspectul suprafeței, raportul dintre dimensiunile scoarței și lemnului, aderența scoarței de lemn, se deosebesc în comerț mai multe sorturi de *Ratanhia*.

A. *Ratanhia de Peru*: posedă grosimea cea mai mare, se prezintă în fragmente până la 1 m lungime, răsucite sau ondulate; pe suprafața scoarței, care se exfoliază ușor, se observă crăpături longitudinale și transversale. Culoarea exterioară este cenușiu roșietică.

B. *Ratanhia de Noua Grenadă*: se prezintă în bucăți mai scurte, mai puțin noduroase, mai netede, cu scoarța mai aderentă, care este de culoare mai violet, iar lemnul de nuanță mai deschisă. Acest sort circulă mai puțin pe piața medicamentelor.

C. *Ratanhia de Para sau de Brazilia*: fragmentele de rădăcină sînt mai drepte și cu aspect mai uniform. Scoarța, mai închisă la culoare până la violet negricios, este crăpată profund, dar nu se exfoliază; lemnul este colorat în galben deschis.

Caractere microscopice. Pentru o bună observare a secțiunilor transversale, acestea se tratează mai întâi cu acid acetic fierbinte sau cu amoniac, pentru a dizolva pigmenții care împiedică colorările ulterioare și observarea la microscop.

Cercetînd secțiunea, de la exterior la interior, se observă următoarea succesiune de țesuturi: suber, feloderm, parenchim cortical, liber secundar. În scoarța, colorată în brun, se deosebesc pachete de fibre și vase liberiene, grupate în fascicule cuneiforme, celulele din parenchim conținînd cristale prismatice sau nisip oxalic. După cambiu, urmează zona de lemn care este alcătuită din cercuri concentrice de parenchim lemnos sclerificat și nesclerificat, în care sînt incluse vasele de lemn.

Succesiunea zonelor de parenchim lemnos sclerificat și nesclerificat (în care se găsesc vasele), dau impresia falsă a unor inele de lemn anuale, asemănătoare celor din tulpina arborilor.

Din centru lemnului până în liberul secundar străbat un număr mare de raze medulare, înguste și drepte.

Pe lângă vasele de lemn, parenchimul lemnos sclerificat este format din celule vii, cu pereții ușor îngroșați, ce conțin în interior granule de amidon și care în secțiune longitudinală, sînt lungi și ascuțite la capete. Ele sînt niște fibre false. Fibrele liberiene sînt, în schimb, fibre adevărate (celule moarte). În suber, în razele medulare, în celulele de parenchim și chiar în lemnul central, se observă un conținut brun intens, constituit din roșu de *Ratanhia* (tanin catehic flobafenizat).

În pulbere se pot vedea, la microscop, fragmente de vase de fibre liberiene și fibre lemnoase (fibre false), amidon, cristale prismatice de oxalat de calciu, fragmente de parenchim și suber.

Compoziția chimică. Conform Farmacopeei Române Ed. X-a, rădăcina de *Ratanhia* trebuie să conțină cel puțin 10% tanin catehic. Prin fierbere cu acizi diluați, taninul din *Ratanhia* conduce la glucoză și un flobafen (roșu de *Ratanhia*). Deci, catechinele din taninul de *Ratanhia* sînt combinate și glucozidic. Mai conține N-metil-tirozină (ratinină), ceară, gume, lignine.

Acțiune și întrebuințări. Datorită taninurilor, rădăcina de *Ratanhia* are proprietăți astringente și antidiareice, fiind administrată sub formă de badijonaje și gargarisme, în ORL și stomatologie, pentru tratamentul anginelor, gingivitelor, stomatitelor, parodontozei. Se mai folosește sub formă de tinctură, sirop de *Ratanhia*, sirop iodo-tanic.

Bibliografie

1. GRIGORESCU EM., STĂNESCU U. — Farmacognozie, Edit. IMF-Iași vol. I, 1974.
2. CIULEI I., SOMMER L., ISTUDOR V. — Farmacognozie, Edit. IMF—București, vol. I, 1979.
3. GRIGORESCU EM., CIULEI I., STĂNESCU U. — Index Fitoterapeutic, Edit. Medicală, București, 1986.

7.12. *Salicis cortex*

Sînt scoarțele care se recoltează de la diverse specii de salcie, *Salix alba* L. (salcie albă), *S. caprea* L., *S. fragilis* L., *S. purpurea* L. (răchita roșie), precum și alte specii dar mai puțin utilizate. În țara noastră sînt cunoscute aproximativ 20 specii de salcie, comune în locurile umede, băltoase, pe marginea lacurilor, din zona de cîmpie până în zona colinară înaltă.

Pentru portul lor frumos sînt cultivate, ca ornamentale, *S. babylonica* (salcia plîngătoare) și *S. viminalis* L.

Salcia este frecvent întîlnită în toată Europa, Africa de Nord și America.

Se prezintă ca arbori sau arbuști, cu trunchi uneori foarte gros, cu un ritidom adînc brăzdat, cu ramuri subțiri și flexibile, cu frunze lanceo-

lat-alungite, acuminate la vîrf și cu marginea dințată, avînd flori dispuse în amenți, denumiți mîșișori în limbaj popular, de culoare galbenă sau galben verzuie.

Obținerea produsului. Scoarțele se recoltează în martie—aprilie de pe ramurile tinere, conform metodelor cunoscute. Se usucă natural sau artificial, la temperatură moderată.

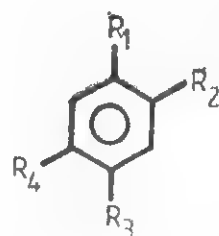
Caractere macroscopice și microscopice. Produsul vegetal se prezintă sub formă de bucăți plate, jghiaburi, sau rulate în tuburi, cu zbîrcituri longitudinale și lenticele bine vizibile. Suprafața internă este fin striată. Sînt lungi de 5—15 cm și groase de 1,3 mm. Fața exterioară este de culoare brun verzuie, pe cînd cea interioară galben brună. Mirosul lipsește iar gustul este amar și astringent.

Într-o secțiune transversală se pot observa pachetele de fibre libere așezate de-a lungul razelor medulare, uniseriate, și druzele de oxalat de calciu.

Compoziția chimică. Scoarțele speciei *S. alba* conțin pînă la 10% tanin, îndeosebi de natură galică, alături de o cantitate redusă de salicoidă. Aceasta se găsește în cantitate mai mare, 5—7%, în scoarța altor specii ca *S. fragilis*, *S. purpurea*, din care poate fi obținută prin extracție cu apă, la cald.

Salicoida este β-D-glucozida saligenolului, sau alcoolul salicilic. A folosit ca model pentru sinteza aspirinei. Saligenolul mai poate fi înțilnit și ca ester benzoic, la unul din oxidrii salicoidă, cînd poartă denumirea de populozidă (vezi *Populi gemma*).

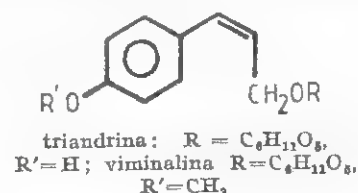
Din diferite specii de salcie au mai fost izolate și alte substanțe ca cele indicate în tabelul 54:



TABELUL 54

Denumirea	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
Salicoida	—CH ₂ OH	—O—C ₆ H ₁₁ O ₅	—	—
Salinigrozida	—CO—CH ₃	—	—O—C ₆ H ₁₁ O ₅	—
Populozida	—CH ₂ OH	—O—C ₆ H ₁₀ O ₄ — —OOC—C ₆ H ₅	—	—
Salirepozida	—CH ₂ OH	—O—C ₆ H ₁₀ O ₄ — —OOC—C ₆ H ₅	—	—OH
Salidroza	—CH ₂ —CH ₂ O—C ₆ H ₁₁ O ₅	—	—OH	—
Helicoida	—CHO	—O—C ₆ H ₁₁ O ₅	—	—

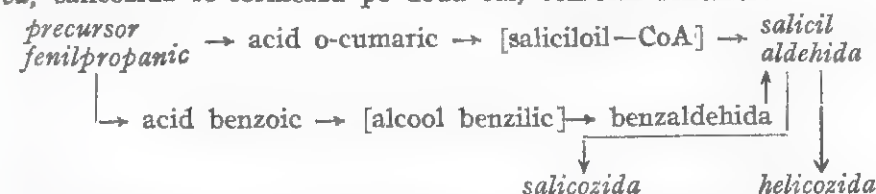
Din *S. triandra* L. și *S. viminalis* L., au fost izolați derivați ai alcoolului p-cumarilic, conform formulei de mai jos:



În mod analog, din scoarța de *S. purpurea* a mai fost izolată și salipurpozida, care este calconă corespunzătoare naringenolului (vezi capitolul flavonoide), iar din *S. caprea*, capreozida, arabinozido-glucozida diosmetinei.

În sfîrșit, în mîșișorii unor specii au fost puse în evidență substanțe estrogenice, din *S. caprea* fiind chiar izolat estradiolul.

Biosinteza salicoidă. Saligenolul, agliconul salicoidă, nu se formează, în plantă, prin reducerea acidului salicilic sau a β-glicozidei sale. Experiențe cu precursori marcați cu ¹⁴C au arătat că în plantulele de *S. purpurea*, salicoida se formează pe două căi, conform schemei:



Acțiune și întrebuințări terapeutice. Datorită conținutului în taninuri posedă proprietăți tonice și astringente. Prin conținutul în derivați ai saligenolului, scoarța de salcie prezintă proprietăți antiinflamatoare și febrifuge. Datorită acestor calități, scoarțele de salcie sînt folosite ca anti-reumatismale și antinevralgice. Intră în compoziția CEAIULUI ANTI-REUMATIC.

Extractul fluid de mîșișori de *S. alba* poate fi utilizat ca sedativ nervos și pentru calmarea durerilor uterine (dismenoree cu simptome dureroase), dureri pelviene, anxietate. Uneori sînt utilizate și frunzele, *Salicis folium*.

Bibliografie

1. CIULEI I., SOMMER L., ISTUDOR V.—Farmacognozie, Edit. IMF—București, vol. I, 1979.
2. GRIGORESCU EM., STĂNESCU U.—Farmacognozie, Edit. IMF—Iasi, vol. I, 1974.
3. GRIGORESCU EM., CIULEI I., STĂNESCU U.—Index Fitoterapeutic, Edit. Medicală, București, 1986.

7.13. Salicariae herba

Produsul vegetal este alcătuit din părțile aeriene înflorite provenind de la specia *Lythrum salicaria* L. (*Lythraceae*), denumită popular răchitan, lemnie sau călbășoară. Este o plantă răspîndită prin zonele umede și mlăștinoase, din toate zonele temperate. Atinge înălțimi pînă la 1,5 m, avînd o tulpină în patru muchii, cu frunze alterne, eliptic alungite, întregi

și ascuțite la vîrf. Florile avînd o corolă din 4—6 petale, sînt organizate în spice înalte cu o frumoasă culoare purpuriu violacee. Sînt deosebit de ornamentale și se disting de departe după culoarea lor strălucitoare.

Obținerea produsului. Se recoltează în timpul înfloririi și se usucă cu grijă, în straturi subțiri, luînd măsuri ca florile să nu se desprindă din inflorescențe.

Caractere macroscopice. Produsul corect uscat trebuie să aibă culoarea naturală a plantei proaspete. Prin uscarea, florile devin violet închis, iar produsul trebuie să fie lipsit de resturi de tulpini, frunze îngălbenite și resturi de fructificații.

Compoziție chimică. Deși taninurile sînt prezente în toate organele plantei, se folosesc numai somitățile florale cu un conținut de pînă la 10%, conform datelor din literatura de specialitate. Totuși, M. Rogoșcă (1984) a determinat 6,75—17,75 g% taninuri în frunze și 8,50—23%, în compoziția florilor. Taninul este de natură galică, litraritaninul fiind o glicozidă a acidului elagic (M. Paris, 1966). Alături de aceste taninuri, au mai fost determinate trei flavonozide și un aglicon flavonic, specificîndu-se vitexina și orientina, 3,5-diglucozida malvidolului și galactozida cianidolului.

Mai conține o glicozidă a cărei structură nu-i definitiv clarificată, salicarină în cantitate de 0,8—1,9%, alături de mucilag poliuonidic cu acid galacturonic, colină, amide, acizi grași, ceară, fitosteroli, ulei volatil, caroteni, acid ascorbic, glucoză și levuloză, fier.

Acțiune farmacodinamică. Datorită prezenței taninurilor posedă acțiune astringentă, antidiareică și hemostatică. Ca hemostatic acționează la nivelul cavității bucale, nas, intestin, uter, sinergic în astringență cu mucilagiile, acționînd în felul acesta și ca sedativ. Prezintă acțiune bacteriostatică față de *Staphylococcus aureus* Oxford, *Streptococcus pyogenes* și *Candida albicans*. În inflamații experimentale prezintă efect antiinflamator și cicatrizant. S-a demonstrat acțiunea sa hipoglicemiantă.

Întrebuințări. Se folosește frecvent ca antidiareic, hemostatic, astringent, antibacterian. Se administrează sub formă de pulbere, infuzie, tinctură, extract fluid și moale, sirop, îndeosebi în afecțiuni diareice, ca și antihemoragic uterin. De asemenea, pentru combaterea secrețiilor vaginale.

Extern, se folosește ca vulnerar, în tratamentul contuziilor (sucul din planta proaspătă), ulcere varicoase, plăgi rebele și torpide, prurit vulvar, dermatite, eczeme.

Intră în compoziția CEAIULUI ANTIDIAREIC, a preparatului cosmetic HERBALIT.

Bibliografie

ROGOȘCĂ M., Teză doct., IMF—Tirgu Mureș, 1984.

7.14. Tormentillae rhizoma

Sînt rizoamele, fără rădăcini, recoltate de la specia *Potentilla tormentilla* Neck. (sin. *P. erecta* L.), rozacee denumită popular sclipeți, scrîntitoare. Răspîndită prin pășunile și fînețele alpine, este întîlnită prin mai toată Europa.

Este o plantă micuță, cu o rozetă de frunze palmat sectat și flori tetramere, de culoare galbenă. Rizomul este scurt, de 3—4 cm lungime și 0,5—0,7 cm grosime, cu o formă foarte neregulată, de culoare brună la exterior și roșietică la interior. Mirosul lipsește iar gustul este astringent.

Compoziție chimică. Conține 15—22% taninuri mixte, cianidolglucozidă, kempferol, galocatehină și un trimer catehic. Mai conține tormen- tozidă, glucozida alcoolului triterpenic pentaciclic tormentolul, precum și acid chinovic, sub formă de chinovozidă (vezi *Chinae cortex*)

Acțiune și întrebuințări. Datorită taninurilor posedă proprietăți astringente și hemostatice. Polifenolii determină proprietăți antiinflama- toare. Ca antidiareic, în afara acțiunii astringente, inhibă contracțiile in- testinale concomitente diareei, precipitînd totodată enzimele de fermentație.

Se crede că ar poseda și proprietăți ocitocice. Poate fi folosită, cu bune rezultate, și aplicații externe pentru tratamentul degerăturilor, în tratamentul unor inflamații ale mucoasei bucale, ca unguent în com- bătarea fisurilor anale.

Este indicat ca înlocuitor al rădăcinilor de Ratanhia și ai preparatelor din aceasta.

7.15. Alte produse cu taninuri

TABELUL 55

Produsul	Specia	Familia	Denumirea populară	% tanin
<i>Ajugas herba</i> <i>Anthilidis vulnerarias flos</i> <i>Callunae herba</i>	<i>Ajuga reptans</i> L. <i>Anthilis vulneraria</i> L. <i>Calluna vulgaris</i> L. Hull.	<i>Labiatae</i> <i>Leguminosae</i> <i>Ericaceae</i>	vîneriță vătămătoare iarbă neagră castan comestibil	7
<i>Castaneae folium</i>	<i>Castanea sativa</i> Miller	<i>Fagaceae</i>		9
<i>Catechu</i> <i>Corni cortex</i> <i>Corni fructus</i>	<i>Acacia catechu</i> Will. <i>Cornus mas</i> L.	<i>Laguminosae</i> <i>Cornaceae</i>	corn	25—40
<i>Cydoniae folium</i> <i>Euphrasiae herba</i> <i>Erigeronis herba</i> <i>Fragariae folium</i> <i>Geranii robertiani herba</i> <i>Glechomae herba</i> <i>Hederae</i> <i>terrestris herba</i> <i>Mespili fructus</i>	<i>Cydonia oblonga</i> Moll. <i>Euphrasia officinalis</i> L. <i>Erigeron canadensis</i> L. <i>Fragaria vesca</i> L. <i>Geranium robertianum</i> L. <i>Glechoma hederacea</i> L. <i>Mespilus germanica</i> L.	<i>Rosaceae</i> <i>Scrophulariaceae</i> <i>Compositae</i> <i>Rosaceae</i> <i>Geraniaceae</i> <i>Labiatae</i> <i>Rosaceae</i>	gutui bătrîniș fragi năprasnic silnic orbalt moșmon, scoruș nemțesc iarbă viermilor sclipeți rodin murul smeur măcriș de baltă ulm ceai negru	11 19—24
<i>Persicarii flos</i>	<i>Polygonum persicaria</i> L.	<i>Polygonaceae</i>		
<i>Potentillae rhizoma</i> <i>Granati- pericarpium</i> <i>Rubi fruticosi folium</i> <i>Rubi idaei folium</i> <i>Rumicis radix</i>	<i>Potentilla erecta</i> (L.) <i>Punica granatum</i> L. <i>Rubus fruticosus</i> L. <i>Rubus idaeus</i> L. <i>Rumex hydrolapathum</i> Huds.	<i>Rosaceae</i> <i>Punicaceae</i> <i>Rosaceae</i> <i>Rosaceae</i> <i>Polygonaceae</i>		18—20 25—35 5—10
<i>Ulm cortex</i> <i>Theae folium</i>	<i>Ulmus campestris</i> L. <i>Camellia sinensis</i> (L.) O. Kuntze	<i>Ulmaceae</i> <i>Theaceae</i>		18—20 10—25
<i>Veronicae herba</i>	<i>Veronica officinalis</i> L.	<i>Scrophulariaceae</i>	ventrilică	

8. ANTRADERIVAȚI

(Antracenozide, antraglicozide)

Acest grup de principii active reprezintă glicozidele derivaților fenolici ai antracenului. Din punct de vedere terapeutic sînt importanți numai derivații oxidizați în pozițiile 1,8 ale antrachinonei și ai produșilor săi de reducere.

Răspîndire. În plante, ca și în produsele medicamentoase, antraderivații se găsesc atît sub forma glicozidelor cît și a agliconilor. În acest caz, agliconii poartă denumirea de emodine sau emodoli.

Astfel de substanțe se întîlnesc mai ales la reprezentanții familiilor *Polygonaceae*, *Leguminosae*, *Rhamnaceae*, *Liliaceae*, *Rubiaceae* etc. La plantele inferioare au fost decelați antraderivați îndeosebi la ciuperci (specii de *Penicillium*, *Streptomyces*, *Claviceps*), ca și la unii licheni.

În răspîndirea pe organe au fost identificați fie numai într-un organ, fie în mai multe organe ale aceleiași plante. În orice caz, pot fi întîlniți în rădăcini, scoarțe, frunze, fructe.

De asemenea au mai fost găsiți antraderivați și la unele insecte.

Biogeneza. Mult timp s-a considerat că antraderivații provin în organismul vegetal numai din unități fenil-propanice, degradate oxidativ la fenil-metan, din a cărei condensare ia naștere apoi nucleul antracenic. Astăzi se consideră că singurele familii în cadrul cărora biosinteza antraderivaților decurge pe calea aromatizării prin acidul șikimic, sînt *Verbenaceae*, *Rubiaceae* și *Bignoniaceae*, la toate celelalte plante superioare aceasta făcîndu-se pe calea formării, din acid acetic activat, a lanțurilor policetometilenice (vezi capitolul biogeneza).

Precursorul imediat, pe calea aromatizării prin intermediul acidului șikimic se pare că este o dihidro-naftochinonă, la care se atașează o unitate dimetil-alil; prin închiderea celui de al treilea ciclu, se formează nucleul antrachinonic.

În virtutea acestei din urmă căi de formare a derivaților antrachinonici, aceștia vor fi studiați ca grup, în cadrul acestui capitol.

Structură. Deși forma sub care sînt utilizați ca medicament sau sub care se găsesc în compoziția produselor vegetale folosite în farmacie este cea antrachinonică, totuși, în planta proaspătă se găsesc mai mulți derivați ai aceluiași antracenozid în diferite stadii de oxidare. Formele reduse, antranolice, sînt solubile în sucule celular, de aceea ele sînt și formele fiziologic active, ceea ce explică existența lor în planta vie. Formele oxidate,

antrachinonice, sînt mai puțin solubile, din care cauză se depun cristalizînd pe pereții celulelor și așa le găsim la organele în vîrstă, în rădăcinile și rizomii de toamnă, dar mai ales la produsele uscate. Ieșind din sistemul de soluție al celulei ele nu mai au rol fiziologic.

Între cele două forme limită există o serie de structuri intermediare, oxidarea producîndu-se în trepte, ca urmare a acțiunii unor enzime sau a agenților oxidanți externi.

Forma cea mai redusă este reprezentată de dihidroantranol care provine din reducerea antranolului. Acesta, în schimb, se poate găsi în echilibru în soluție, cu forma sa antronică, tautomeră (tautomerie trans-anulară).

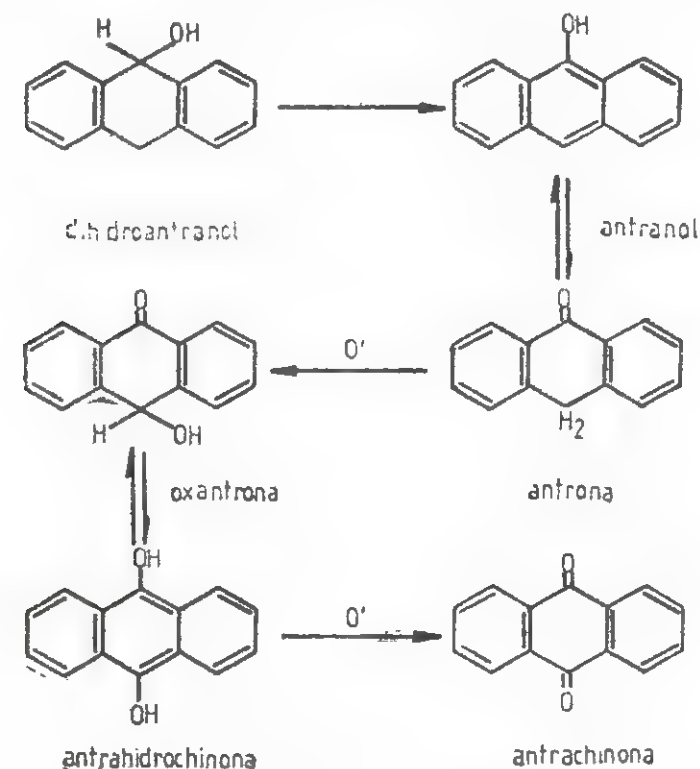


Fig. 315 — Stadiul de oxidare a nucleului antracenic

Prin oxidare la carbonul 10, antrona trece în oxantronă care, de asemenea, se poate afla în echilibru cu tautomerul său antra-hidrochinona. În sfîrșit, prin oxidarea avansată a acesteia, se ajunge la antrachinonă, compusul cu gradul cel mai înalt de oxidare.

În soluție este mai stabilă forma antranolică, pe cînd în stare cristalizată, stabilă este antrachinona. În timpul uscării și conservării produselor vegetale, așa cum s-a mai arătat, formele antranolice care pre-

domină în planta verde sînt oxidate la antrone și antrachinone, care se regăsesc adsorbite pe peretele celulei.

Clasificare. Se face în funcție de structura chimică, după care, antraderivații pot fi împărțiți în trei grupe mari:

1. *Glicozide propriu-zise* sau O-glicozide, care se subîmpart, la rîndul lor, în:

- oxiantraglicozide (alizarina din *Rubia tinctorum*);
- oximetilantraglicozide (emodolul din *Rhamnus frangula*).

2. *Anhidroglicozide* sau C-glicozide, (aloinenele sau aloinozidele din speciile de *Aloe*);

3. *Diantronglicozidele* (senozidele, palmidinele, din speciile de *Cassia*, *Rheum* și din crușin).

Cel mai simplu derivat antrachinonic cunoscut este 2-hidroxi-antrachinona, izolat din rădăcinile de *Oldenlandia umbellata*.

Cu un număr mai mare de substituenți oxidril pot fi citați alizarina și purpurina din *Rubia tinctorum*.

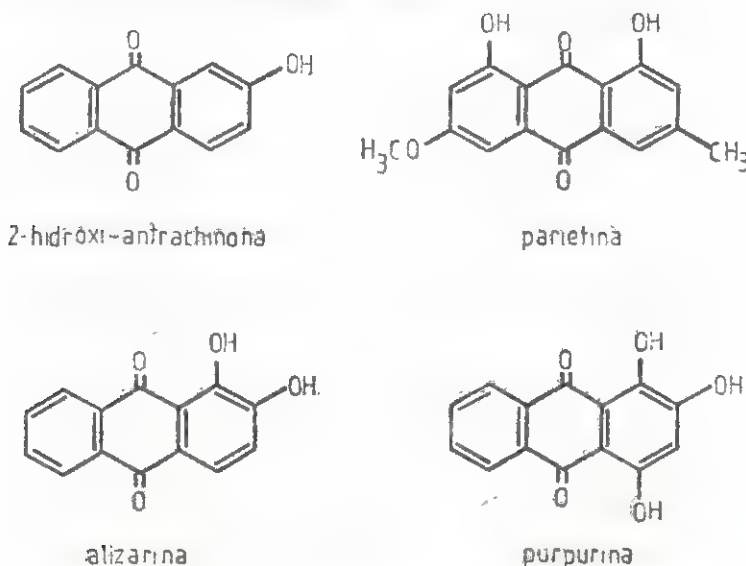


Fig. 316 — Derivați antrachinonici cu proprietăți tinctoriale

Toate aceste combinații nu posedă acțiune purgativă, în schimb, au fost mult timp utilizate pentru proprietățile lor tinctoriale iar în ultimul timp s-a dovedit acțiunea antilitiazică.

Prođuși terapeutic activi cei mai utilizați sînt cei ce posedă două funcții oxidril în 1 și 8. Un exemplu îl constituie parietina, pigmentul roșu din compoziția lichenului *Parmelia parietina*.

Prin unirea a două nuclee antronică iau naștere diantrone, care se pot găsi în diferite stadii de oxidare sau condensare, conducînd la structuri din cele mai complicate. În plantă, diantronele provin prin oxidarea antronelor. Antrone izolate din plante și supuse, in vitro, acțiunii oxidazelor sau altor mijloace de oxidare, s-au transformat în diantrone. Diantronele

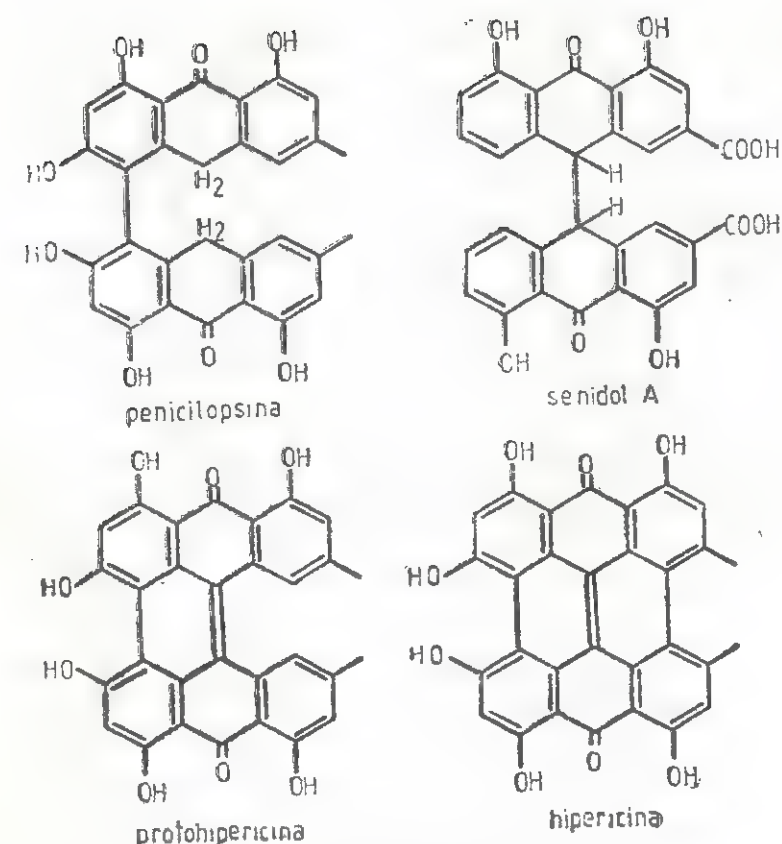


Fig. 317 — Tip de homodiantrone

pot fi omogene (homodiantrone) sau heterodiantrone, provenite din cuplarea a două antrone diferite.

Prepararea. În general, antraderivații sînt greu solubili în apă, mai ales sub formă de agliconi. De aceea, totalul derivaților se poate extrage cu alcool la cald, se îndepărtează alcoolul sub presiune redusă și se reia reziduul cu cloroform la cald. În felul acesta, cloroformul extrage agliconii, pe cînd în reziduul rămîn glicozidele.

Fiecare din cele două grupe de substanțe se fracționează apoi prin cromatografie pe coloană de oxid de aluminiu, oxid de magneziu, carbonat de magneziu.

Lemli (1962, 1963) prepară agliconii printr-o extracție cu apă la fierbere, filtrare, hidroliză cu acid sulfuric diluat și extracție cu eter. Se mai pot obține principiile active din produsele cu antraglicozide prin extracție cu amoniac, precipitare cu acid clorhidric concentrat din soluția alcalină și purificare prin cromatografie urmată de recristalizare din solvenți apropiați.

Hörhammer (1961) a utilizat pentru separarea antraderivaților cromatografia pe coloană de poliamidă iar pentru necesități de laborator a fost dezvoltată o tehnică de extracție și separare (Chang T. M., Fergusson

N. M., 1974) care utilizează electropapirografia (tehnică cromatografică pe benzi de hîrtie, cu aplicarea concomitentă a unui potențial electric de o anumite intensitate). În scop preparativ, antracenozidele se pot separa prin cromatografie pe coloană de XAD-2 (copolimer polistiren-divinilbenzen), eluția făcîndu-se în gradient de alcool-apă (Denée R., Hiuizing H. J., 1981).

Proprietăți fizico-chimice. Se prezintă sub formă de substanțe solide, cu puncte de topire destul de ridicate, colorate de la galben la brun, datorită sistemelor de duble legături conjugate, conținute în structura lor.

Glicozidele sînt în general amorfe, unele dintre ele putînd fi însă și cristalizate. Agliconii pot fi obținuți totdeauna în stare cristalină.

Solubilitățile lor în diferiți solvenți diferă, de asemenea, după cum sînt sau nu glicozidate. Glicozidele sînt solubile în apă, în special la cald și în alcool, pe cînd agliconii sînt solubili în solvenți nepolari (cloroform, benzen, toluen, eter etilic).

Fiind substanțe cu caracter fenolic sînt solubile în alcalii cu care dau fenolați, odată cu instalarea unui efect batocrom. În felul acesta, colorația trece de la galben la roșu, ceea ce a făcut ca reacția să fie utilizată pentru identificarea antrachinonelor hidroxilate, sub denumirea de reacția Bornträger.

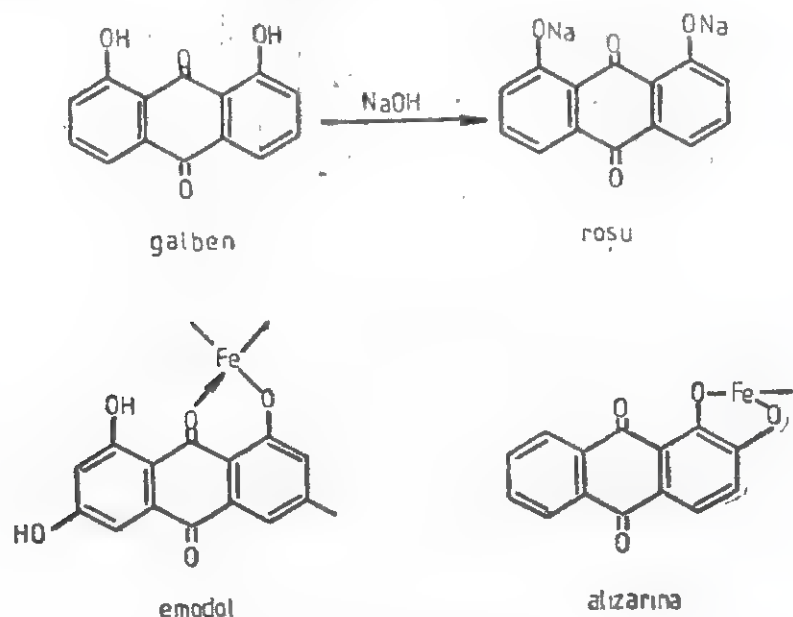


Fig. 318 — Fenolați și chelați

Reacția este dată de antrachinone dar nu și de antranoli.

Cu sărurile ferice formează chelați sau fenolați, după cum ionul feric contractează legături numai cu oxidrii fenolici sau și cu oxigenul chinonic.

Prin încălzirea glicozidelor între 140—180°C se rupe catena glucidică și se pun în libertate agliconii care sublimază, formînd depozite cristaline. Pe această proprietate se bazează și reacția de identificare prin micro-sublimare.

Antranolii, așa după cum am mai arătat, nu reacționează cu soluțiile alcaline. Dacă însă, o soluție extractivă dintr-un produs vegetal proaspăt, se tratează cu amoniac și se lasă la aer, se poate observa cum, în timp, soluția începe să se coloreze în roșu, de la suprafață în profunzime pe măsura oxidării antranolilor la antrachinone. Reacția poate fi grăbită prin adăugare de apă oxigenată.

De asemenea nu dau reacția Bornträger C-glicozidele și diantronele. Pentru a face posibil acest lucru sînt supuse oxidării, astfel ca, prin ruperea legăturii C—C, să fie restabilită cea de a doua funcție chinonică.

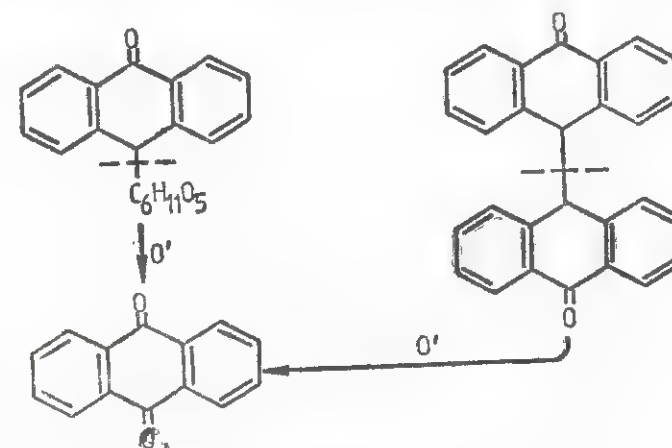


Fig. 319 — Oxidarea C-heterozidelor și diantronelor

Reacții de identificare. 1. Reacția Bornträger: se efectuează de regulă asupra agliconilor, deci în urma unei hidrolize acide, urmată de o extracție cu eter etilic. Soluția eterică, de culoare galbenă, se agită cu amoniac, cînd stratul eteric se decolorează, pe cînd cel amoniacal se colorează în roșu-violaceu. În locul amoniacului, Lemli (1964) folosește ca reactiv alcalin o soluție de hidroxid de potasiu în formamidă.

2. Reacția Schönteten, pentru formele reduse: se face o extracție la cald, din produsul vegetal, cu o soluție concentrată de borax. Conținutul eprubetei vărsat într-o cantitate mare de apă, produce o fluorescență verde.

3. Antronele produc culori diferite cu o soluție de p-nitrozo-dimetil-anilină, pe cînd antrachinonele nu dau această reacție.

4. Cromatografia pe hîrtie și în strat subțire sînt astăzi curent utilizate pentru identificarea selectivă a antraderivaților. Pentru dezvoltarea glicozidelor se folosesc sisteme de solvenți cu caracter hidrofîl, conținînd acetat de etil, pe cînd pentru separarea agliconilor se utilizează mai mult solvenți lipofîli, ce conțin benzen.

Lemli și Cuveele (1974) identifică antronele prin cromatografie în strat subțire, folosind proprietatea acestora de a reacționa cu p-nitrozo-dimetil-anilina. Pulberea de produs vegetal se triturează în mojar cu reactivul dizolvat în piridină, se centrifughează și supernatantul se aplică direct

pe placă. După dezvoltare, spoturile derivaților antronicici apar colorați caracteristic pe cromatoplacă.

Pentru revelarea spoturilor de antraderivați pe cromatograme se mai recurge la fluorescența în UV, după stropirea cu soluții alcaline ($\lambda = 365$ nm), dar mai bine cu o soluție de acetat de magneziu.

Cei mai convenabili solvenți pentru analiza antracenozidelor din produsele vegetale oficinale sînt, după cum urmează:

a. acetat de etil-metanol-apă (100:13,5:10), pentru *Aloe*, *Frangulae cortex*, *Rhei rhizoma*;

b. acetat de etil-metanol-apă (100:17:13), pentru *Rhamni purshianae cortex* și *Aloe*.

Agliconii se separă bine fie cu sistemul de solvenți:

a. acid formic-acid acetic glacial-acetat de etil-apă (11:11:100:27), pentru *Frangulae cortex*, *Rhamni catharticae fructus*, *Sennae folium* și *Hyperici herba*, fie cu

b. eter etilic-acetat de etil-acid formic (75:25:1), pentru *Rhei rhizoma*.

Diantronele se cromatografiază, pe strat subțire în solvenții:

a. n-propanol-acetat de etil-apă (4:4:3) și

b. toluen-formiat de etil-acid formic (5:4:1), ambele sisteme separînd bine componentele din *Sennae folium et folliculi* și din *Hyperici herba*.

Citirea cromatoplăcilor revelate cu soluție alcalină (5%), în metanol, se face în lumină UV ($\lambda = 365$ nm).

Dozarea. 1. Metoda gravimetrică elaborată de Daels și oficializată în Farmacopeea Română ed. VII-a a fost prima metodă de determinare cantitativă a antraglicozidelor din drogurile vegetale. Conform acestei metode, produsul pulverizat este supus unei extracții cu cloroform la reflux, în prezența acidului clorhidric. În felul acesta, în urma hidrolizei acide, sînt extrase de către cloroform totalitatea agliconilor antrachinonici. După îndepărtarea cloroformului se cîntărește reziduul rămas.

Dacă, în prealabil, se face o extracție numai cu cloroform, care va extrage doar agliconii preexistenți în produs, se pot determina selectiv antraderivații legați glicozidic și cei nelegați.

2. Ediția a VIII-a a Farmacopeei noastre a oficializat și Farmacopeea ed. IX-a a preluat metoda colorimetrică elaborată de Auterhoff și modificată de Cucu și Tarpo.

Conform acestei metode se fac aceleași extracții dar cu eter etilic în prezență de acid acetic glacial. Soluția eterică se extrage apoi prin agitare în pîlnia de separație cu o soluție alcalină ce conține NaOH și NH_4OH . Soluția alcalină, de culoare roșie se colorimetrează apoi comparativ cu o soluție de clorură de cobalt 1%, drept etalon, la $\lambda = 530$ nm.

După Auterhoff, la efectuarea reacției de culoare cu amestecul de NaOH și NH_4OH se formează o cetimină prin înlocuirea unuia din oxigenii chinonici.

Prin două extracții succesive în și fără prezența de acid acetic, se determină oximetil-antrachinonele legate și nelegate.

Antrachinone totale—*Antrachinone libere* = *Antrachinone legate*.

3. C—antraglicozidele și diantronicozidele care nu dau reacția Bornträger se supun mai întîi unei oxidări cu persulfat de amoniu, periodat

de sodiu sau clorură ferică, în prezență de acid clorhidric concentrat. Condițiile metodei de dozare a acestor forme au fost puse la punct de Fairbairn (1961), pentru dozarea principiilor active din *Aloe* și frunzele de *Senna*.

4. Hörhammer (1959) a utilizat purificarea pe coloană de poliamidă după extracția cu metanol, oxidarea cu clorură ferică în mediu acid și separarea produsilor de oxidare prin agitare cu butanol. Din soluția butanolică, antrachinonele se extrag cu alcalii și se determină colorimetric.

5. Antraglicozidele se pot doza și printr-o metodă biologică, folosind intestinul izolat de iepure. În acest caz se capătă (deși cu oarecare aproximație) o indicație certă asupra valorii terapeutice.

Acțiune farmacodinamică. Acțiunea generală a principiilor active din produsele cu antraderivați este laxativă și purgativă, în funcție de doză. Potența diferiților antraderivați este diferită, însă, la administrarea produsului vegetal, are loc o însumare a acțiunilor parțiale.

Pentru instalarea acțiunii purgative este absolut obligatorie prezența oxidrililor fenolici în pozițiile 1 și 8.

Forma terapeutică activă este cea antranolică însă, la administrare, provoacă colici la nivel stomacal și intestinal, însoțite de grețuri și vomismente. Din această cauză, antraderivații se administrează sub formă oxidată (antrachinonică) care deși este aproape inactivă, în schimb este bine tolerată. În stomac, glicozidele antrachinonice sînt hidrolizate datorită mediului acid, cînd se pun în libertate agliconii. Aceștia vor fi transportați mai departe, în intestinul subțire unde, datorită mediului alcalin sînt solubili, 25% din ei continuînd să străbată tractul gastrointestinal, în timp ce restul de 75% sînt resorbiți și antrenați în circuitul sanguin. Ajunse în intestinul gros, direct sau indirect, antrachinonele sînt reduse la antranoli sub acțiunea florei de putrefacție, reducătoare. Sub această formă, de antranoli, ei declanșează peristaltismul intestinului gros, la nivelul căruia nu se mai produc colici.

Din cauza acestui mecanism de acțiune, efectul purgativ se instalează, la administrare orală după 8—12, uneori chiar 24 de ore; dacă însă, administrarea se face pe cale intravenoasă, purgația se produce deja după o oră.

Avînd o acțiune congestivă asupra organelor pelviene, antraderivații nu se administrează bătrînilor, copiilor mici, femeilor gravide precum și mamelor care alăptează, pentru a nu provoca accidente. În ultimul caz, accidentul s-ar putea produce la sugar, deoarece, antrachinonele se transmit prin lapte, copilului.

Antranolii, fiind substanțe iritante, pot declanșa congestii abdominale și hemoragii menstruale prelungite.

Conținutul în taninuri al drogurilor vegetale diminuează acțiunea laxantă.

Formele antranolice, puternic reducătoare, sînt folosite extern, pentru proprietățile lor marcat antiseptice. Astfel, crizarobina se folosește doar extern, în tratamentul unor afecțiuni dermice.

În ultimul timp, unele antrachinone izolate din *Rauwolfia cafra* și *Morinda lucida* s-au dovedit a fi eficiente ca moluscicide, extractele lor fiind folosite în acest scop, în Nigeria; acțiunea moluscicidă se exercită,

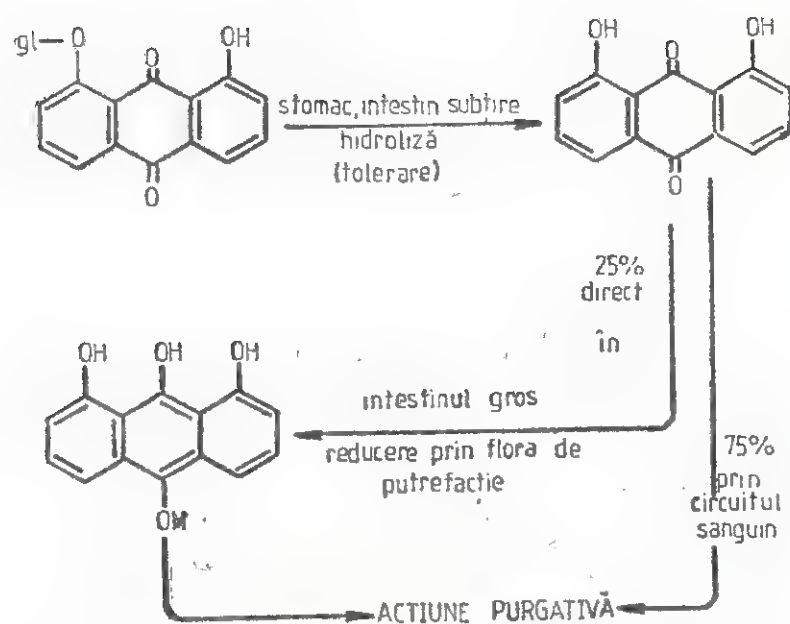


Fig. 320 — Metabolizarea antracenozidelor în organismul uman

pentru extractele citate, mai ales asupra speciilor *Biomphalaria glabrata* și *Archachatina marginata*.

De altfel, antrachinonele speciilor de *Morinda* au devenit și dintr-un alt motiv interesante: din specia *Morinda parvifolia* de proveniență chinezească s-a izolat morindaparvina A, antrachinonă citotoxică și antileucemică. Drogul, sub denumirea populară de Hong—Zhu—Teng a fost și este încă folosit în medicina tradițională chinezească ca antileucemic. În Noua Zeelandă, scoarța de *Coprosma australis*, având proprietăți tinctoriale deosebite, conține și ea până la 20% morindonă, utilizată astăzi mai ales ca materie primă pentru obținerea, pe cale de semisinteză, a daunomicinonei, agliconul agentului antitumoral daunomicină. Dintre cele 10 antraciline experimentate în cancerul uman, daunorubicina s-a dovedit deosebit de eficientă ca antileucemic iar dextrorubicina, în tratamentul tumorilor solide.

În ceea ce privește toxicitatea, antrachinonele au fost încă prea puțin studiate. Se știe totuși, că extractele totale din frunzele de *Senna* sînt, comparativ cu senozidele pure, mai toxice. Această toxicitate crescută a extractelor totale este pusă pe seama conținutului în antracenoli. Studii efectuate pe șoareci, utilizînd extract uscat de *Aloe* în doze reprezentînd echivalentul a 50 doze zilnice pentru om, n-au arătat, chiar la administrare prelungită, timp de 12 săptămîni, modificări notabile; singura excepție înregistrată a fost creșterea semnificativă a sorbitdehidrogenazei la lotul tratat cu *Aloe*, ceea ce ar indica o oarecare afectare hepatică, afectare care însă n-a putut fi decelată nici macroscopic și nici microscopic, prin modificări histo-anatomice ale parenchimului hepatic. Cu toate aces-

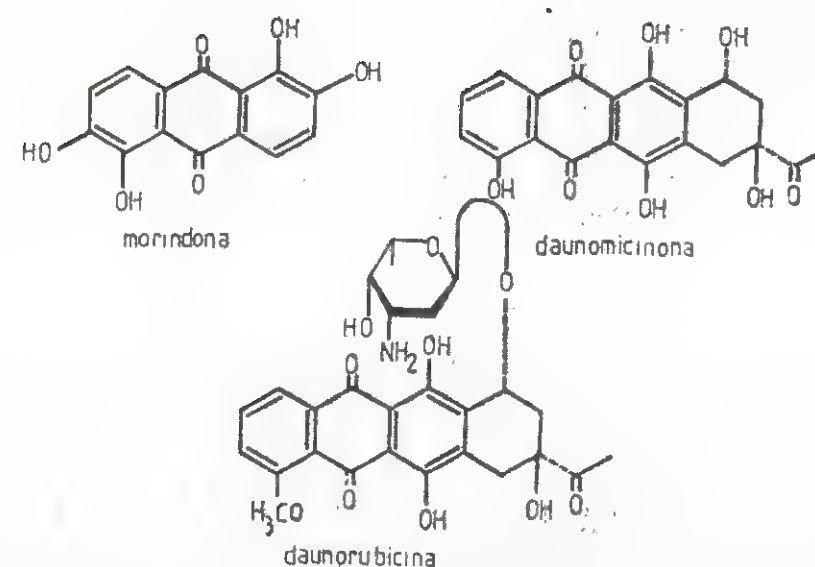


Fig. 321 — Derivați antrachinonici utilizați pentru semisinteza unor compuși antileucemici (ex. daunorubicina)

tea, clinicienii semnalează apariția unor efecte adverse la abuz de preparate cu principii antrachinonice, care se traduc prin diaree și, mai grav, miopatie cronică hipokaliemică.

Se mai discută pentru antrachinone, o eventuală toxicitate genetică, deoarece, teste de mutageneză efectuate pe *Salmonella typhimurium* au dovedit că antrachinonele cu două pînă la patru grupări oxidril pe moleculă (cum ar fi dantrona spre exemplu dar și emodolul și izomerul său lucidina), dezvoltă un astfel de efect. Atîta timp însă, cît astfel de teste nu au fost efectuate pe culturi celulare ale unor celule de mamifere, este greu să se afirme sau să se infirme o astfel de acțiune.

Intrebuintări. Ca laxative și purgative, se folosesc fie sub forma preparatelor farmaceutice obținute din produsul vegetal ca atare sau din extracte, cît și sub formă de substanțe pure.

Deoarece la noi în țară se utilizează ceaiul de crușîn, dar și ceaiurile laxative și hepatice în conținutul cărora intră scoarța de *Rhamnus frangula*, este bine să se știe, că din conținutul total de antrachinone din scoarță, la o decoctie de 5 minute, numai 30% din principiile active trec în soluție, odată cu prelungirea timpului de extracție crescînd și randamentul acesteia (la 30 minute, acesta fiind de 65% și respectiv doar 60%, cînd decoctia durează 15 minute).

Bibliografie

1. MBIER P. J., FRICKER R. — Ther. Umschau 1987, 44 (12), 960.
2. DAYER P. — Ther. Umschau 1987, 44 (12), 973.
3. ADEWUNMI C. O., ADESGAN E. K. — Fitoterapia 1986, 57 (5), 353.

4. SIEGERS C. P., YOUNES M., HERBST E. W. — Z. Phytotherapie 1986, 7, 157.
5. DELENK-HEYDENREICH K., HENKLER G., KELLER U., KLOTZBACH M., KOCH H., MÜLLER W., RICHTER J. — Pharmazie 1985, 40 (11), 745.
6. CHANG P., LEE K. H., SHINGU T., HIRAYAMA T., HALL T., HUANG H. CH. — J. Natural Prod. 1982, 45 (2), 206.
7. BAJA M. F., DELAVEAU P. — Plantes médicinales et phytothérapie 1981, 15 (4), 240.
8. DENEE R., HUIZING H. J. — J. Natural Prod. 1981, 44 (3), 257.
9. CIULEI I., SOMMER I., ISTUDOR V. — Farmacognozie, vol. I, IMF București, 1979.
10. GRIGORESCU E. M., STĂNESCU U. — Farmacognozie, I.M.F. — Iași, vol. III 1977.

8.1. Rhei rhizoma

Produsul farmaceutic denumit revent este constituit din rădăcinile mari și rizoamele, decorticate, ale speciilor *Rheum palmatum* L. var. *tanguticum* și *Rheum officinale* H. Bn. (*Polygonaceae*), specii asiatică, singurele oficializate de Farmacopeea Română ed. IX-a.

Mult timp originea produsului ce a circulat în terapeutică Evului Mediu a rămas, în ceea ce privește planta producătoare, în cea mai profundă obscuritate, deși Marco Polo susținea că ar fi văzut-o în provincia Kan-Su, în cursul celebrei sale călătorii în China.

Abia în secolul trecut, Prjevalski a adus din împrejurimile lacului Ku-Ku-Nor semințe de revent, care, cultivate în grădina botanică din Petersburg, au permis mai apoi stabilirea, cu exactitate, a originii botanice.

Astăzi se știe că reventul din China provine de la cele două specii menționate și care cresc spontan în podișul tibetan din împrejurimile lacului Ku-Ku-Nor, la 4000 m altitudine, ca și de-a lungul văii fluviului Huang-Ho, în provinciile Shen-Si, Ho-Nan și Se-Ciuan.

Fiind un produs utilizat în medicina tradițională asiatică (în deosebi chineză), din cele mai vechi timpuri și fiind, în Europa Evului Mediu obiectul a celor mai fantastice presupuneri, posedă una din cele mai bogate istorii printre drogurile de care se ocupă farmacognozia.

Denumirea de *Rheum* provine de la cuvântul Rha, vechea denumire dată fluviului Volga pe unde se credea că ar crește, în Evul Mediu.

Prima mențiune scrisă apare, se pare, pe la 2700 î.e.n., fiind pomenit de către autorul chinez Pon-King Tao sub denumirea de Huan-Lean. Fiind atât de important din punct de vedere terapeutic, el a fost descris ca drog, de Dioscoride, Plinius și Avicenna, care l-au caracterizat și i-au descris proprietățile farmacodinamice miraculoase.

Din cauza frontierelor ermetice ale Chinei din acea vreme, el apărea ca un produs de-a dreptul miraculos și atunci când ajungea în mâna medicilor europeni, se plătea cu cantitatea de aur echivalentă greutateii sale.

Din China ajungea în Europa pe una din cele trei rute celebre ale comerțului acelor timpuri:

— pe drumul mătăsii, care trecea peste pustiul Gobi și apoi, prin Turkestan ajungea la Buhara, Samarkand, în Sudul Mării Caspice, de unde traseul se bifurca; fie, luând-o spre nord, era adus pe fluviul Volga când produsul vegetal căpăta denumirea de revent de Moscova, fie, navigând pe Marea Neagră, când denumirea dată era de *Rha Ponticum*, care prin deformare, a condus la contracția „rapontic”;

— cel de al doilea drum trecea prin actualul Iran, Irak și Siria, ajungând în Europa sub denumirea de revent persan;

— în sfârșit, urmînd cel de al treilea traseu, reventul călătorea în lungul căilor comerciale din India, pentru a traversa mai întîi Golful Persic, apoi Marea Roșie și a ajunge în Alexandria. Acest așa zis revent egiptean ajungea în Europa prin intermediul comerțului arab, uneori fiind denumit din acest motiv *Rha barbarum*, de la vechiul port indian de export, Barbarike, de unde și deformarea „rubarbă” sau „rubarbăr” cum este denumit uneori reventul, mai ales în limbajul popular transilvănean.

Între anii 1704—1863, reventul care ajungea în Europa era monopolul Rusiei, care instalase la Kiahta un laborator și unde, odată pe an, un farmacist autorizat făcea recepția produsului acumulat în această localitate din Siberia orientală, adus de negustorii chinezi sau ruși, permițînd transportul mai departe, către Moscova.

Datorită importanței sale, reventul este astăzi cultivat pe scară largă, atît în Asia cît și în Europa. Prin cultură s-au obținut varietăți sau au fost folosite și alte specii de *Rheum*, care dau astăzi producții mari de drog în țări ca Rusia, Austria, R.F. a Germaniei, Olanda etc.

Obținerea produsului medicamentos. Reventul oficial, asiatic, se recoltează toamna de la exemplarele în vîrstă de 8—10 ani. În China se recoltează tot sistemul radicular, se îndepărtează rădăcinile iar rizomul se decortică de suber și o parte din scoarță. Se taie apoi în bucăți convenabile, se înșiră pe sfoară și se atîrnă, pentru uscare, sub streșina caselor sau în cuptoare, la fum.

În Rusia se recoltează atît rizomii cît și rădăcinile mai groase, care se condiționează apoi nedecorticate. Este un sistem mai economic întrucît rădăcinile groase reprezintă aproape jumătate din întregul sistem radicular.

Caractere macroscopice. Produsul farmaceutic se caracterizează prin fragmente masive de rizom care pot avea forme diferite: cilindrice, rotunjite, conice, planconvexe, plane etc.

În receptura noastră sînt oficializate numai sorturile decorticate, cu suprafața netedă sau ușor granulată, compacte, dure, perforate de un orificiu mai închis la culoare, la cele de origine chinezească.

Pe suprafață se pot observa formații stelare de culoare albicioasă iar pe unele fețe reticulații în formă de romburi, provenind din intersectarea razelor medulare.

Dimensiunile sînt destul de mari, 5—6 cm grosime și 10—15 cm lungime, pentru majoritatea fragmentelor. Culoarea este galben-sulfurie la produsul proaspăt recoltat, cu timpul însă se mai închide, astfel încît, la produsul învechit, colorația generală este brună.

Gustul este amar și pulberea scrișie între dinți din cauza druzelor mari de oxalat de calciu; mirosul este caracteristic, empireumatic, mai accentuat la fragmentele care au fost uscate în cuptoare, la fum.

Pe piața mondială circulă numeroase sorturi comerciale, diferențiate după originea geografică, modul de recoltare și condiționare sau după specia producătoare;

Reventul de Shen—Si se caracterizează prin fragmentele plate și rotunjite, compacte, avînd o colorație galben vie, roz în spărtură (cînd

este proaspăt); cu suprafața reticulată și cu miros agreabil, reprezentînd sortul cel mai estimat;

Reventul de Canton, în fragmente plate și rotunjite dar mai puțin compacte ca la primul sort, are spărtura granuloasă și colorația galben-ocru, mirosul și gustul fiind empireumatic;

Reventul de Se-Ciuan sau *High dryd* se prezintă, de regulă, sub formă de bucăți plate, foarte uscat și cu o consistență foarte dură, avînd un miros pronunțat empireumatic și culoare ocru;

Common round este sortul comercial cel mai puțin estimat, prezentîndu-se în bucăți rotunjite și foarte dure.

Caractere microscopice. Rizomul de revent prezintă, în secțiune transversală, un rest de parenchim cortical la exterior, cu liberul secundar, limitate de cambiul libero-lemnos. În interior, prezintă lemnul secundar și o măduvă voluminoasă. În zona perimedulară se pot observa numeroase fascicule libero-lemnoase anormale, leptocentrice, cu raze medulare divergente și din intersectarea cărora apar pe suprafața fragmentelor de revent, stelulele caracteristice. Razele medulare sînt alcătuite din celule mari, bogate într-un conținut colorat galben-portocaliu. În celulele sale, parenchimul prezintă numeroase granule de amidon și druze mari de oxalat de calciu.

În pulbere se disting cu ușurință fragmente de parenchim cu granule de amidon, fragmente provenite din sfărîmarea unor vase de lemn mari ca și druze de oxalat de calciu, de talie apreciabilă.

Gustul pulberii de revent este amar, scîrțîie între dinți și colorează saliva în galben.

Compoziție chimică. Reventul conține două grupe mari de principii active și anume:

1. Reoantracenozide și agliconii acestora și
2. Reotanoide.

1. Primul grup de principii active, cel mai caracteristic, este alcătuit din antraderivați, îndeosebi hidroxi-antrachinone, sub formă glicozidată și care în planta proaspătă pot fi scindate în agliconi, diferiți între ei după gradul de oxidare. Alături de formele oxidate la maximum, se găsesc și formele reduse, antronice și antranolice.

Prin contractarea unor legături glicozidice cu una sau mai multe oze, agliconii pot da naștere la o mare varietate de derivați, în revent fiind identificate pînă în prezent heterozidele indicate în schema din fig. 322.

O combinație mai puțin oxidată, existentă în rizomul speciei *Rheum palmatum* este crizofaneina.

Alături de compuși hidroxi-antrachinonici, în rizomul de revent se găsesc și antrone, alcătuite, îndeosebi, din două molecule ale aceleiași antrone (homodiantronă) sau din monomeri antronici diferiți (heterodiantrone). De regulă, acestea sînt stabilizate sub formă glicozidică, pînă în prezent, fiind puse în evidență în revent, următoarele antrone: crizofanol-antrona, aloemodol-antrona, reumemodol-antrona și fiscion-antrona combinate sub forma diantronelor omogene cum ar fi crizofanol-diantrona,

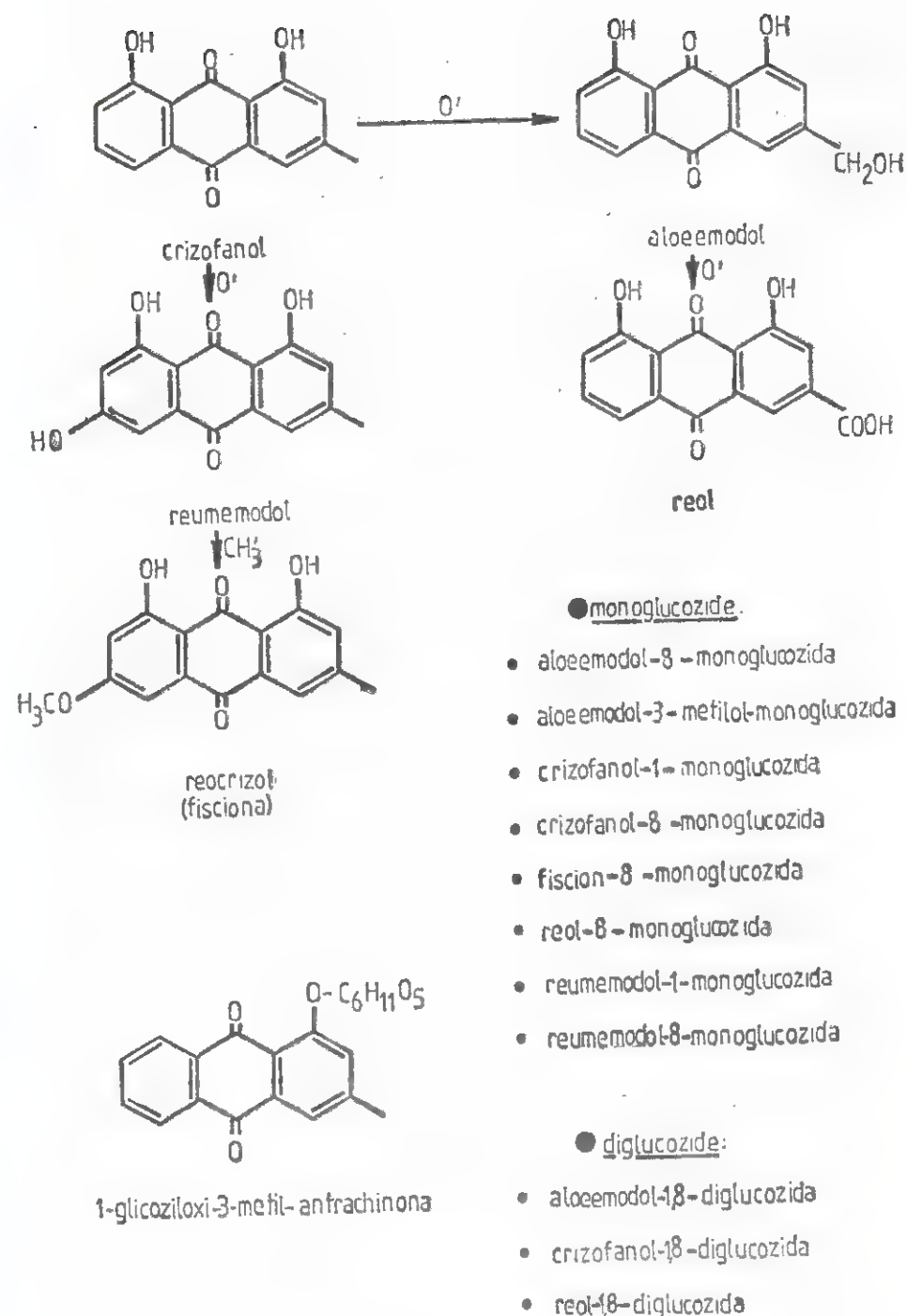


Fig. 322 — Formarea unor agliconi antrachinonici și glicozidele din compoziția chimică a rizomului de revent

aloeemodol-diantrona, reumemodol-diantrona și reol-diantrona (senidinele A și B).

Ca heterodiantrone au fost identificate: palmidina A (aloeemodol-emodol-diantrona), palmidina B (aloeemodol-crizofanol-diantrona), palmidina C (emodol-crizofanol-diantrona), palmidina D (crizofanol-fiscion-diantrona), reidinele A, B și C (emodol-reol-diantrona și respectiv, crizofanol-reol-diantrona și fiscion-reol-diantrona), precum și senidina C (aloeemodol-reol-diantrona).

Toate aceste substanțe, principii active cu acțiune purgativă ale rizomului de revent, au fost puse în evidență grație utilizării metodelor cromatografice pe hirtie și strat subțire de către autori ca Stoll A., Hörhammer L., Lemli J., Cuveele J., Longo R., Wagner H.

Inițial s-a crezut că antraderivații s-ar găsi localizați numai la nivelul razelor medulare, dar cercetările au arătat că aceștia se găsesc și în alte țesuturi ale rizomului. Partea apicală a rizomului conține până la 0,57% derivați antrachinonici, dar către baza rizomului, concentrația atinge până la 4%. Țesuturile externe sînt mai bogate decît cele interne; în rădăcini, concentrația în antrachinone nu depășește 2,5%.

2. Al doilea grup de principii active din revent este constituit din reotanoide. În această categorie sînt cuprinse o serie de substanțe aparținînd clasei taninurilor, atît galice cît și catehice și care contribuie, deopotrivă, la imprimarea acțiunii farmacodinamice. Structura lor nu este încă pe deplin elucidată deoarece, față de complexitatea fracțiunii tanoidice, abia cîțiva derivați au fost identificați cu certitudine, printre care glucogalina, catehina și epicatehina, galatul de epicatehină. În afara acestor combinații a mai fost identificată o substanță cu caracter polifenolic sub formă glicozidată, derivat al stilbenului, denumit raponticozidă.

Reacții de identificare. Pulberea de revent, extrasă conform tehnicii descrise, dă reacția Bornträger pozitivă.

Privite în lumină Wood, fragmentele de revent asiatic prezintă o fluorescență violetă, în timp ce reventul european are o fluorescență verde, care se datorește raponticozidei. Mai evident apare această situație pe cromatograme; spoturile antraderivaților, roșii, se observă foarte bine atît în lumină de zi cît și în lumină UV, mai ales după revelare cu acetat de magneziu sau soluție alcalină.

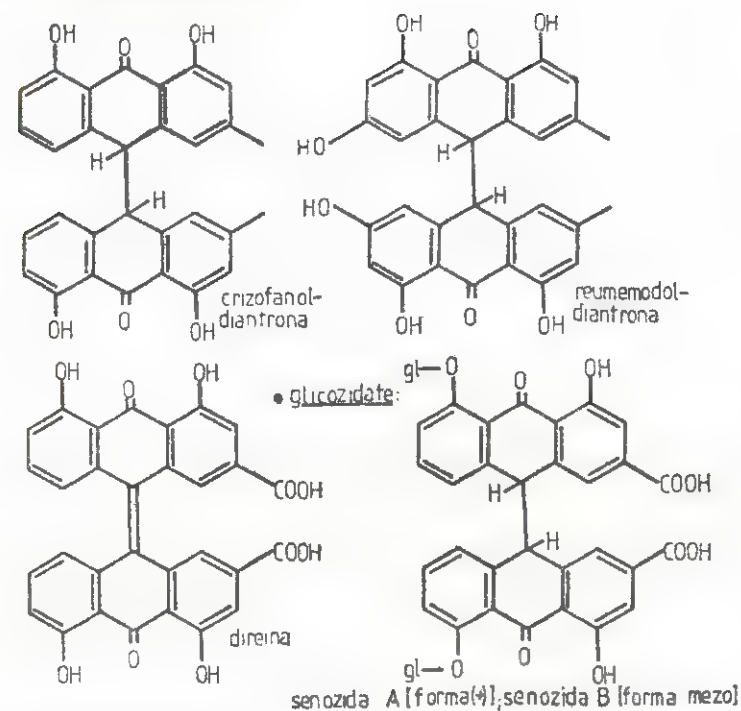
Dozare. Se efectuează conform prevederilor Farmacopeei Române ed. IX (metoda Auterhoff modificată de Cucu și Tarpo), trebuind să conțină minimum 2,5% derivați antrachinonici.

Acțiune farmacodinamică. Reventul a fost cunoscut din cele mai vechi timpuri ca purgativ. În doze mici are, dimpotrivă, o acțiune anti-diareică datorată reotanoidelor și, totodată, excitant al secreției gastrice fiind prescris, datorită acestei din urmă calități, ca tonic.

În doze mai mari, principiile active acționează, dependent de doză, laxativ sau purgativ. Administrat în doze foarte mari, inhibă contracțiile peristaltice ale intestinului gros.

La administrarea sa trebuie respectate toate indicațiile făcute pentru antraderivați; colorează în galben urina și chiar laptele mamelor care alăptează, fiind contraindicat acestora din urmă, deoarece poate produce diaree la sugar.

● A HOMODIANTRONE
● neglicozidate



● B. HETERODIANTRONE
● neglicozidate (reine, palmidine)

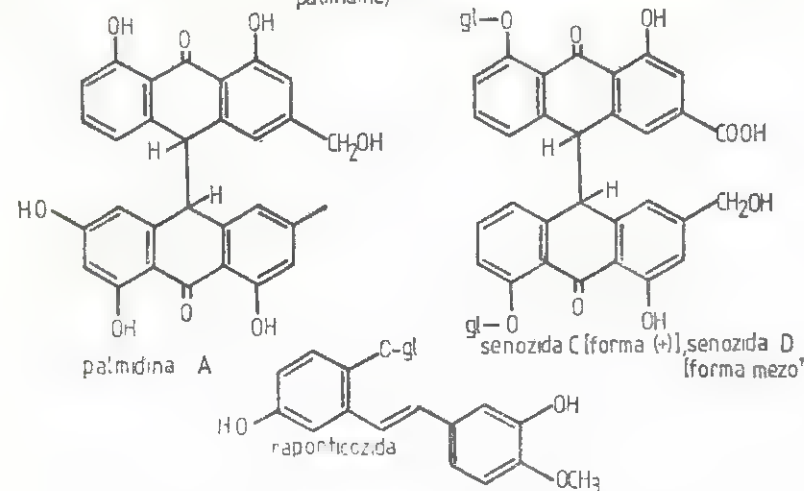


Fig. 323 — Homo- și heterodiantrone din compoziția chimică a rizomului de revent

Raponticozida a dovedit a avea o acțiune estrogenă blindă, care se pune pe seama asemănării structurale cu stilbenul. Din acest motiv, substanța pură este folosită în industria farmaceutică pentru obținerea unor preparate hormonale, estrogenice.

Bibliografie

1. HÄNSEL R., HAAS H. — Therapie mit Phytopharmaka, Springer Verlag, Berlin, 1983.
2. WAGNER H. — Pharmazeutische Biologie-Drogen und ihre Inhaltsstoffe, G. Fischer Verlag, Stuttgart, 1985.
3. WEISS R. F. — Lehrbuch der Phytotherapie, Hippokrates Verlag, Stuttgart ed. IV, 1980.
4. WEGMANN A. — Arzneim. Forsch., 1977, 27, 414.

8.2. Frangulae cortex

Produsul este constituit din scoarțele recoltate de pe ramurile și trunchiurile arbuștilor, în vîrstă de 3—4 ani, de *Rhamnus frangula* L., din familia *Rhamnaceae*, popular denumit crușin, lemn ciinesc sau pașăchină și care au fost ținute un an de zile în depozit sau o oră la 100°C, pentru oxidarea antranolilor la antrachinone.

Este un produs relativ recent introdus în terapeutică, necunoscut în Antichitate. Este menționat pentru prima dată în anul 1305, fiind prescris sub denumirea de *Cortex Rhabarbarum plebeorum* celor săraci, care nu se puteau trata cu preparate din revent, deoarece acesta, fiind foarte scump, nu le era accesibil.

Obținerea produsului. Decorticarea se efectuează în lunile aprilie-mai, cînd începe să circule seva, înaintea înfrunzirii; recoltarea se face de pe tulpinile și ramurile lucioase, cu lenticile, în vîrstă de 3—4 ani, scoarțele tinere neavînd lenticile iar cele mai vîrstnice sînt aspre, crăpate și cu licheni pe suprafața lor. Se practică incizii circulare la distanță de 25—30 cm una de alta, care apoi se unesc prin două incizii longitudinale, desprinzîndu-se scoarța cu vîrfurile cuțitului.

Se usucă pe cale naturală, la soare sau în uscătoare artificiale, la 40°C. După uscarea pe cale naturală, se țin un an în depozit, pentru desăvîrșirea oxidării antranolilor în timp ce la uscarea artificială, scoarțele mai întîi se supun unei încălziri la 100°C, timp de o oră, în același scop. În timpul încălzirii, scoarțele se dispun în strat cît mai subțire, pentru a rulîndu-se, datorită pierderii apei, să nu se prindă mai multe la un loc, ceea ce ar conduce la descalificarea produsului, fragmentele interioare înnegrindu-se, datorită unui proces de fermentare. Se condiționează, uneori, concis, sub această formă găsindu-se în farmacie și tot astfel intrînd în compoziția ceaiurilor medicinale.

Caractere macroscopice. Scoarțele se prezintă sub forma unor fragmente plate sau răsucite în tuburi sau jgheaburi, suprafața externă fiind acoperită de crăpături neregulate și lenticile albicioase, alungite transversal. Fața internă este fin striată longitudinal. În ruptură este mai netedă către exterior și fibroasă către interior.

De obicei prezintă lungimi de 15—30 cm, grosimea scoarțelor fiind de maximum 2 mm. Culoarea la exterior este brun-cenușie, adesea cu pete albe datorită lichenilor, pe cînd fața internă este portocalie sau brun-gălbui. Dacă se zgîrie fața externă, apare imediat, în profunzime, un strat de culoare roșie.

Gustul este amărui iar mirosul lipsește.

Caractere microscopice. În secțiune transversală, privită de la exterior către interior, se observă o succesiune de țesuturi, după cum urmează: un suber care poate prezenta descumări, urmat de un feloderm alcătuit din celule cu pereți îngroșați, celulozici, alungite paralel cu sensul lungimii secțiunii. Parenchimul cortical este suficient de dezvoltat și format din celule rotunjite, cu pereții subțiri și meaturi intercelulare. Către interior, celulele parenchimului cortical se transformă treptat în celule mici, de liber secundar, strîns lipite între ele. În zona liberului secundar se pot observa destul de multe raze medulare, convergente către exterior. Între razele medulare se disting, chiar la lupă, numeroase pachete de fibre liberiene dispuse în șiruri longitudinale. Privită cu un grosimet mai mare, secțiunea lasă să se observe, în zona parenchimului cortical, rare pachete de fibre periciclice, ovale, cu pereții ușor îngroșați dar nu lignificați; se mai pot observa, uneori, canale cu mucilag. Pachetele de fibre liberiene sînt alcătuite dintr-un număr suficient de mare de fibre uniform dimensionate, puternic lignificate, cu un lumen punctiform, în jurul pachetelor fiind dispuse, în celulele parenchimice adiacente, cristale prismatice de oxalat de calciu (teacă cristaligenă). Razele medulare sînt uni sau biseriate, celulele fiind alungite în sens radiar, mai mari ca cele înconjurătoare și mai bogate în antrachinone. În celulele parenchimului se văd numeroase druze mici, de oxalat de calciu, dispuse în șiruri radiare.

Pulberea se caracterizează prin prezența fragmentelor de suber, a fragmentelor de parenchim cu druze de oxalat de calciu, pachete de fibre liberiene cu teacă cristaligenă. Mai rar se observă fragmente cu structură specifică alcătuite din raze medulare; privite transversal, formația are un contur oval. Dacă se prezintă în poziție longitudinală, celulele dau aspectul unei zidării, pereții fiind ușor îngroșați moniliform.

Uneori, din necunoaștere sau neatenție la recoltare, între scoarțele de frangula pot apărea scoarțe de *Alnus glutinosa*, *Rhamnus cathartica*, *Viburnum opulus* sau a unor specii de salcie. Toate acestea au însă caracteristici macro- și microscopice diferite. Deosebirea majoră este însă, cu excepția scoarței de *Rhamnus cathartica*, lipsa antrachinonelor.

Compoziție chimică. Scoarțele de crușin conțin drept principii active 2—6% antracenozide și agliconii corespunzători. Aceștia se găsesc în cantitate mai mare în scoarțele vîrstnice, recoltate de pe trunchiul arbuștilor, cantitatea maximă acumulîndu-se la începutul perioadei de vegetație (primăvara).

Acțiunea farmacodinamică este imprimată, îndeosebi, de patru glicozide: glucofrangulozidele A și B și frangulozidele A și B. În scoarța proaspătă nu există forme antrachinonice, extractul apos nedînd, din acest motiv, reacția Bornträger, decît după oxidarea sa cu apă oxigenată. Se pare că în scoarța proaspătă există o diantronă, care în timpul uscării este oxidată la antrachinonă, aceasta fiind bis-glucoramnozida-frangulaemodol-dihidro-diantronei.

La cromatografiere pe hîrtie sau strat subțire a extractului preparat din scoarța proaspătă, apar pentru această substanță spoturi duble; în mod analog, glicozida legată numai de ramnoză, denumită inițial frangulozida, arată la cromatografiere tot două spoturi. Se știe astăzi, că diferențele structurale ale celor două perechi de antracenozide, glucofrangulozidele și frangulozidele, apar din diferențele de glicozidare cu α -L-ramnoza respectiv D-apoiza, la oxidrilul din poziția 6.

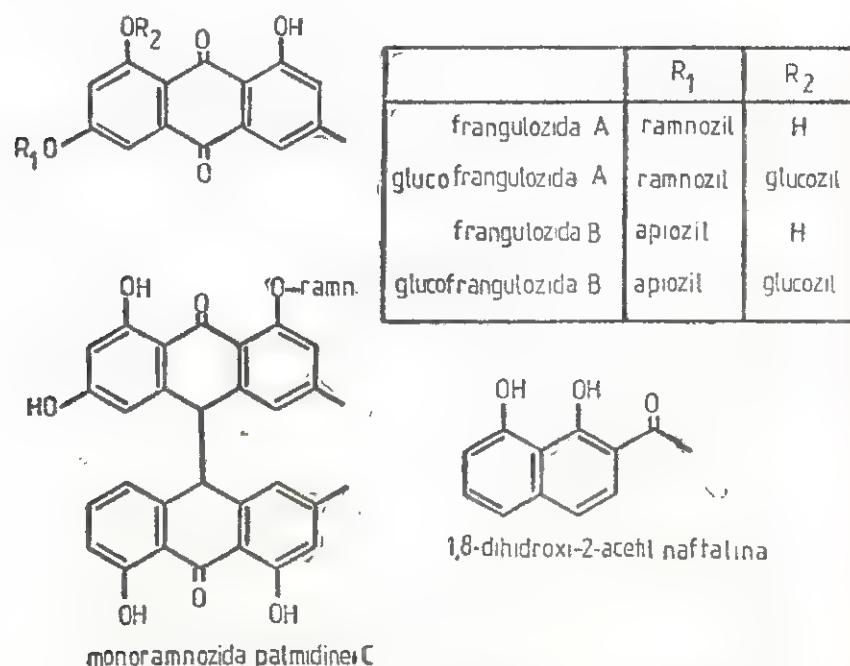


Fig. 324 — Structurile chimice ale compușilor din scoarța de crușin

În afara acestora, în scoarța de crușin se mai găsesc β -glucozida crizofanolului, 1 sau 8-monoglucozida emodolului (Roșca M., Cucu V., 1975), β -glucozida fiscionei, precum și o heterodiantronă, monoramnozida palmidinei C. Importantă din punct de vedere biogenetic, deoarece furnizează date în legătură cu biosinteza în plantă a acestor substanțe, este 1,8-dihidroxi-2-acetil-naftalina. În plus, în scoarțe se mai găsesc principii amare, mucilag, o saponină, β -sitosterol, flavonozide, precum și urme a doi alcaloizi peptidici denumiți frangulina și franganina.

În semințele de *Rhamnus frangula* s-a pus în evidență prezența aloemodolului și care, suspendat într-un vehicol format din acetona-Tween 80, a dovedit o acțiune antileucemică evidentă, față de leucemia limfocitară P-388, la șoareci. Dealtfel, experimentările plecaseră tocmai de la folosirea, în medicina tradițională din Anglia și Statele Unite a semințelor, ca un remediu împotriva unor forme de cancer. Importantă este observația, că acțiunea este legată în cazul antrachinonelor de vehicolul folosit, fapt care face necesară reconsiderarea, din acest punct de vedere, a lor, deoarece în 1974 se comunicase analizarea a 379 derivați antrachi-

nonici prin prisma potențialului anticanceros, rezultatele înregistrate nefăcându-le interesante pentru chemoterapia tumorală (Kupchan S. M., Karim A., 1976).

Acțiune și întrebuințări. Scoarța de crușin se administrează ca laxativ și purgativ, în funcție de doză. În stare proaspătă, are acțiune drastică, din care cauză este utilizată numai după uscare. Acțiunea laxativă se manifestă la circa 10 ore de la administrare. Se recomandă aceleași precauții la administrare bolnavilor, bătrînilor, copiilor, femeilor gravide și celor care alăptează, ca cele menționate pentru *Rhei rhizoma*.

În farmacie se prepară: ca decoct 1% sub formă de pulberi compuse sau ca extract fluid sau uscat. Se găsește în compoziția unor specialități și anume sub formă de extract uscat în CARBOCIF în LAXATIN și în LICHIORUL PURGATIV, unde se găsește alături de fenoltaleină.

De asemeni, alături de alte droguri vegetale intră în compoziția CEAIULUI HEPATIC, LAXATIV, LAXATIV-ANTIHEMOROIDAL și al PULBERII LAXATIV-PURGATIVĂ.

Bibliografie

1. CIULEI I., SOMMER L., ISTUDOR V. — Farmacognozie, vol. I, IMF București, 1979.
2. GRIGORESCU EM., STĂNESCU U. — Farmacognozie, I.M.F.—Iasi, 1977.
3. RAM S. N., DWIVEDI S. P. D., PANDEY V. B., SHAH A. H. — Fitoterapia 1988, 59 (1), 78.
4. WAGNER H. — Pharmazeutische Biologie-Drogen und ihre Inhaltsstoffe, G. Fischer Verlag, Stuttgart 1985.

8.3. Rhamni catharticae fructus

Sub această denumire se înțeleg fructele recoltate în lunile septembrie sau octombrie de la specia *Rhamnus cathartica* din familia *Rhamnaceae*, denumită popular verigariu, pațachină sau spinul cerbului. Denumiri mai vechi ale produsului sînt: *Fructus Nerpruni*, *Baccae Nerpruni* și *Baccae Spinae cervinae*.

Se prezintă sub forma fructelor sferice, zbîrcite, avînd un diametru de 5—8 mm, culoare neagră și gust dulceag-amărui.

Conțin pînă la 2% glicozide de tip frangulozidă și glucofrangulozidă, localizate, în principal, în semințe. În bacele încă verzi, antraderivații se găsesc în special sub formă redusă, odată cu maturarea și coacerea fructelor, aceștia trecînd tot mai mult în formele oxidate corespunzătoare. Cînd fructele încep să se zbîrcească, glicozidele antrachinonice încep să sufere un proces de hidroliză parțială, astfel încît, alături de glicozidele menționate, bacele mai conțin și emodol liber. În produsul vegetal se mai găsesc și așa-numitele xantoramnine, derivați flavonoidici, care pot fi utilizați pentru identificarea drogului; este vorba de triglicozide ale 7-metil-kemferolului (ramnocitrina) și 7-metil-vercetolului (ramnetol).

Se utilizează ca laxativ, mai rar ca purgativ, diuretic și depurativ, sub formă de suc, extract și sirop. Înainte vreme, fructele erau utilizate pentru calitățile lor tinctoriale deosebite, în pictură, industria textilă și a pielii.

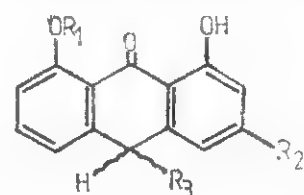
8.4. Rhami purshiani cortex

Cascara sagrada

Reprezintă scoarțele provenite de la specia *Rhamnus purshianus* D.C. (sin. *Frangula purshiana*), familia *Rhamnaceae*, originară de pe coastele Pacificului nordamerican, cultivat în Statele Unite și Columbia. Se recoltează în mod analog cu scoarțele de *Rhamnus frangula*, între lunile aprilie-august. Uscarea și condiționarea este identică, ele trebuind fie să se depoziteze timp de un an de zile după uscarea, fie, anterior acesteia, să fie încălzite 1 oră la 100°C.

Conțin minimum 8% hidroxiantracenoizide, din care 80–90% sînt C-glicozide, restul fiind O-glicozide.

Grupul C-glicozidelor este format din: cascarozidele A, B, C, D, aloină și crizaloină, în timp ce emodolul, aloemodolul și crizofanolul sînt agliconii O-glicozidelor. Cascarozidele A și B sînt diastereoizomeri ai aloin-8-O-β-D-glucozidei, avînd configurație diferită la C-10, în timp ce cascarozidele C și D sînt diastereoizomerii dezoxialoin-8-O-β-D-glucozidei.



	R ₁	R ₂	R ₃
aloemodol	H	CH ₂ OH	H
aloina	H	CH ₂ OH	glucozil
cascarozida A, B	glucozil	CH ₂ OH	glucozil
crizofanol	H	CH ₃	H
crizaloina (11-dezoxi-aloina)	H	CH ₃	glucozil
cascarozida C, D	glucozil	CH ₃	glucozil

Fig. 325 — Structurile chimice ale compuşilor din *Cascara sagrada*

Este un laxativ și purgativ mai puternic decît scoarța de cruşin, dar față de aceasta nu prezintă vreun avantaj. În Statele Unite înlocuiește deseori pulberea de *Aloe*. Se folosește în special sub forma extractului.

Bibliografie

1. HÄNSEL R., HAAS H. — Therapie mit Phytopharmaka, Springer Verlag, Berlin, 1983.
2. WAGNER H. — Pharmazeutische Biologie-Drogen und ihre Inhaltsstoffe, G. Fischer Verlag, Stuttgart, 1985.
3. WEISS R. F. — Lehrbuch der Phytotherapie, Hippokrates Verlag, Stuttgart, ed. IV, 1980.

8.5. Aloe

Aloe sau saburul reprezintă produsul obținut prin concretizarea sucului rezultat prin autopresarea frunzelor de *Aloe ferox* Mill., ca și a altor specii de *Aloe*, din familia *Liliaceae*. Speciile producătoare sînt plante xerofite adaptate climei calde, răspîndite în zone tropicale și ecuatoriale și reprezintă o varietate destul de mare în ceea ce privește înălțimea și culoarea florilor.

În general, frunzele sînt groase, cărnoase, prevăzute cu o cuticulă dezvoltată și avînd spini pe margini. De obicei ating dimensiuni destul de mari.

În structura acestor frunze se deosebește țesutul aloifer, alcătuit din celule gigant, de natură periciclică.

Obținerea produsului. Constituind altădată obiectul unei extinse producții manufacturiere, astăzi rezina de aloe se obține în întreprinderi industriale. Procedul manufacturier consta în tăierea frunzelor și clădirea lor în stive dispuse împrejurul unei gropi căptușită cu piele de cal; prin autopresare, sucul aloifer se scurge și se acumulează pe fundul gropii. După obținerea unei cantități de suc mai mari, acesta era supus evaporării într-un vas de cupru, la foc viu.

Metodele moderne folosesc fie macerarea, fie decoctia. După primul procedeu, frunzele tocate se macerează 24 ore în apă, se strecoară și resturile vegetale se supun fierberii, pentru un timp scurt, cu o nouă cantitate de apă. Cele două lichide se reunesc și se supun concentrării.

Prin decoctie, frunzele fragmentate și introduse într-un coș de sîrmă, se fierb 10 minute cu apă. Se îndepărtează materialul vegetal și se aduce o cantitate de frunze proaspete; operația se repetă, pînă la obținerea unei concentrații convenabile de suc aloifer. Se lasă să sedimenteze, se decantă lichidul limpede și se concentrează.

După modul cum se conduce concentrarea se obțin două tipuri de aloe. Cînd concentrarea se efectuează rapid, se obține o masă sticloasă de culoare neagră cu nuanțe verzi, lucioasă în spărtură. Din aceste motive poartă denumirea de *Aloe lucida*.

Dacă evaporarea se face lent, are loc o cristalizare abundentă a microcristalelor de aloină din care cauză produsul capătă un aspect mat, de culoare brună, asemănătoare ficatului, purtînd denumirea de *Aloe hepatica*.

Metodologia modernă apelează și la uscarea prin atomizare, cînd se obține o pulbere de culoare brun roșcată. În insula Aruba, din Marea Caraibilor, antraderivații se obțin direct din suc, prin extracție cu solvenți organici.

Pe piața mondială a drogurilor vegetale circulă numeroase sorturi de *Aloe*, dintre care cele mai importante sînt:]

1. *Aloe de Cap* sau Uganda, reprezentînd sortul cel mai estimat. Se obține din frunzele speciei *Aloe ferox* Mill., precum și din bastarzii cu *Aloe africana* Mill. sau *Aloe spicata* Baker, răspîndite în regiunea Cape-town (Uniunea Sud-Africană);

2. *Aloe de Barbados*, de Curaçao sau din India de Vest provine de la *Aloe barbadensis* Mill., răspîndită în Insulele Canare și Curaçao.

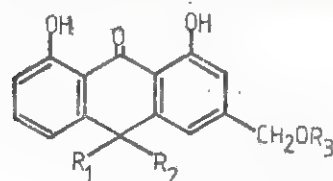
3. *Aloe de Socotra*, care se prepară din frunzele speciei *Aloe perryi* Baker fiind produsă în insula Socotra și pe litoralul sudic al Mării Roșii și Oceanului Indian.

4. *Aloe de Natal*, sort sudafrican, obținut de la specia *Aloe succotrina*.

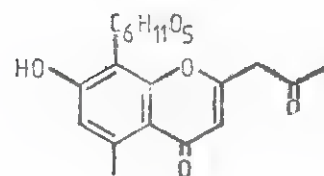
Caractere macro și microscopice. Se prezintă sub formă de fragmente neregulate, amorfe, cu fețe lucioase, strălucitoare, de culoare neagră, cu reflexe verzui la *Aloe lucida* și opace, de culoare brună la *Aloe hepatica*. Au consistență dură, sînt casante, spărgîndu-se în lame concoidale translucide, de culoare roșie sau brună în transparență. Pulberea este de culoare galben brună sau galben verzuie. La încălzire dezvoltă un miros particular, pronunțat, iar gustul este foarte amar.

Este parțial solubilă în apa rece, complet la cald, depunînd prin răcire un sediment rezinos. Pulberea, montată în glicerină și privită la microscop, prezintă microcristale de aloină numai la *Aloe hepatica*. Este solubilă în alcool de 80°, alcalii, acetonă, acid acetic și insolubilă în cloroform, eter, benzen.

Compoziție chimică. Produsul conține, dependent de sort, între 18—40% heterozide ale hidroxiantrachinonelor, alături de 0,10—0,20% antraderivați liberi. Dintre heterozidele denumite și aloine 4/5 sînt C-glicozide și 1/5 O-glicozide.



	R ₁	R ₂	R ₃
aloina A	glucozil	H	H
aloinozida A	glucozil	H	ramnozil
aloina B	H	glucozil	H
aloinozida B	H	glucozil	ramnozil



aloezina

Fig. 326 — Structurile chimice ale compuşilor din *Aloe*

Componenta principală este aloina, o C-glicozidă denumită și capaloina. Sortul comercial *Aloe de Cap* (*Aloe capensis*) este oferit în două varietăți și anume tipul A cu un conținut de 23—70% în aloină și sortul B, cu un conținut mediu de 15%. *Aloe de Natal* sau *Aloe natalensis* este socotită ca fiind o falsificare, deoarece aceasta nu conține aloină, ci nataloină (o C-glicozidă a 1-metoxi-2,8-dihidroxi-6-metil-antronei), mai puțin activă.

Aloina este un amestec a două C-glicozide diastereoizomere (la C—10) a aloemodolantronei. O altă serie de glicozide în care, pe lângă C-glicozidarea de la C—10, metilolul de la C—3 este și el glicozidat cu ramnoză; aceste din urmă glicozide poartă denumirea de aloinozide; ca și în cazul aloinei, acestea sînt stereoizomere la C—10. Ele contribuie prin acțiunea proprie la efectul purgativ al drogului.

Un compus interesant prin implicațiile biogenetice pe care le

ridică este aloezina din așa numita „rezină de *Aloe*” și care este o C-glicozidă de γ -cromonă (= aloerezina B), care se găsește în această fracțiune rezinoasă alături de esterul său cu acidul p-cumaric.

Mai conține 5—10% apă și 2—5% substanțe minerale.

Reacții de identificare. Datorită faptului că antraderivații din *Aloe* sînt C-glicozide, reacția Bornträger are foarte greu loc și apare, uneori, numai după 1—2 ore.

Soluția apoasă, tratată cu apă de brom dă un precipitat de culoare galben deschis, în timp ce la tratare cu acid azotic concentrat dă o culoare galben brun, care la *Aloe de Cap* trece în verde iar la *Aloe de Curacao*, în roșu brun.

Dozare. Conform FR IX, antraderivații se determină colorimetric, după oxidare cu clorură ferică în soluție acetonică, la fierbere. Produsul de reacție se evaporă la sec, se reia cu alcool butilic și se spală cu acid clorhidric, după care se aduce la semn, într-un balon cotat, cu metanol și hidroxid de sodiu 5%. Se determină extincția la $\lambda = 530$ nm. Conform prescripțiilor Farmacopeei Române ed. IX, trebuie să conțină minimum 5% aloine.

Acțiune și utilizări terapeutice. În doze de 0,01—0,02 g are acțiune tonică, stomachică și colagogă. La 0,10—0,25 g produce laxație iar la 0,25—1 g este purgativ drastic. Mărește peristaltismul intestinului gros acționînd asupra segmentului terminal, din care cauză se administrează seara. Nu acționează asupra intestinului subțire.

În unele cazuri are acțiune congestivă și emenagogă, datorită acestui fapt, fiind contraindicată administrarea produsului în sarcină, hemoroizi, varice sau la bătrîni.

În doze mari posedă acțiune ocitocică, astfel că nu va fi prescris femeilor gravide.

Cel mai frecvent se prescrie sub formă de pilule pentru acțiunea laxativ-purgativă, dar, datorită acțiunii tonice și colagoge descrise pentru dozele mici, intră și în compoziția unor formule de cașete recomandate în ulcere gastrice și duodenale, gastrite, colite. Cu toate că acțiunea benefică a preparatelor pe bază de *Aloe* este de mult timp cunoscută și recunoscută de clinicieni, experimentări farmacodinamice în acest sens nu au prea existat. În 1986, Parmar N. S. și colaboratorii săi au comunicat rezultatele unor investigații întreprinse în scopul demonstrării unor astfel de efecte. Lucrînd atît cu *Aloe* obținută din frunza de *Aloe vera*, cît și cu exudatul mucilaginos, conținînd mono și poliholozide, tanin, enzime, steroli, acizi organici, saponozide și vitamine, rezultat din zona internă a acelorași frunze, autorii n-au putut obține, la animalele de experiență, efecte antiulceroase gastrice sau duodenale, față de ulcerule induse experimental cu acid acetilosalicilic și fenilbutazonă, rezerpină și clorhidrat de cisteamină. Cu toate că rezultatele experienței au fost negative, autorii recunosc că observațiile clinice favorabile sînt prea numeroase pentru a putea fi infirmate.

Bibliografie

1. PARMAR N. S., TARIQ M., AL-YAHYA M. A., AGEEL A. M., AL-SAID M. S. — Fito-terapia 1986, 57 (5), 380.
2. WAGNER H. — Pharmazeutische Biologie-Drogen und ihre Inhaltsstoffe, G. Fischer Verlag Stuttgart 1985.

8.6. *Sennae folium, fructus*

Sub această denumire se înțeleg foliolele ce se recoltează de la mai multe specii de *Cassia*, din familia *Caesalpiniaceae*, toate fiind exotice. La noi, produsul este cunoscut sub denumirea de frunze de siminichie.

Cassia angustifolia Vahl, crește spontan în Peninsula Arabică și Somalia, dar este cultivată pe suprafețe mari, în provincia indiană Tinnevely, de unde se exportă prin portul Tuticorin. Sortul comercial poartă denumirea de *Senna de Tinnevely*.

Cassia senna L. (sin. *Cassia acutifolia*), originară din Sudan și Egiptul superior, se exportă, după recoltare și uscare, prin portul Alexandria, din care cauză mai poartă numele de *Senna de Alexandria*, de *Khartoum* sau *egipteană*.

O a treia specie, *Cassia obovata*, care furnizează *Senna de Siria sau italiană*, își întinde arealul, din Senegal, peste Sudan, Egiptul superior și pînă în Italia.

Caractere macroscopice. Ca aspect, au forma unor frunze de talie mică, subțiri, ovale, dar sînt în realitate foliolele unor frunze penat compuse. Marginea este întreagă, sînt scurt pețiolate și asimetrice la bază. Nervurile secundare se anastomozează formînd două arcuiri paralele cu marginile foliolei.

Sînt lungi de 2—3 cm și late de maximum 1 cm, au o culoare verde mată, uneori galben verzuie, un gust amar mucilaginos iar mirosul lipsește sau este slab, caracteristic.

Caractere microscopice. În secțiune transversală se poate observa o structură heterogen-asimetrică; palisada superioară este continuă, pe cînd cea inferioară se întrerupe în dreptul nervurii mediane. Fascicolul libero-lemnos este colateral avînd, în partea superioară și cea inferioară cîte o zonă masivă de periciclu sclerificat, întregul fascicol fiind înconjurat de cristale prismatice de oxalat de calciu (teacă cristaligenă). În zona epidermei inferioare, sub fascicolul libero-lemnos, se observă un colenchim angular. Pe cele două epiderme există un număr relativ redus de peritectori.

Compoziție chimică. Principiile active sînt alcătuite din antraderivați în proporție de 2—4%. Componentii principali dotați cu activitate terapeutică sînt senidinele A, B, C și D. Senozidele A și B, care predomină cantitativ, sînt homodiantrone, în timp ce senozidele C și D sînt heterodiantrone. Toate patru componentele sînt glucozidate în pozițiile 8,8'. Diantrona senidol conține două centre de asimetrie identice din punct de vedere structural, ceea ce face posibilă existența stereoizomerilor. Senozidele A și C sînt formele (+), în timp ce în senozida B și D cele două centre de asimetrie deviază planul luminii polarizate cu aceeași intensitate, dar în sens contrar, încît se compensează, din acest motiv, ele reprezintă forma mezo. Pentru homodiantronele senidina A și B, cele două fragmente antronice constitutive sînt de reolantronă, în timp ce, senozidele C și D au la bază aloemodolantrona și reolantrona (fig. 323).

Ca derivați secundari, foliolele mai conțin mono și diglicozide ale aloemodolului și reolului, precum și formele antronice. *Cassia senna* conține, în plus, 6-hidroxi-musizin-glucozida, în timp ce în *C. angustifolia* s-a identificat tinevolin-glucozida. Conțin flavonozide ale kempferolului, izo-

ramnetolului, glucide, ceară, mucilag, ulei volatil în cantități reduse, fitosteroli și o rezină încă puțin cercetată.

Acțiune și utilizări terapeutice. Datorită compuşilor antrachinonici foliolele de *Senna* au acțiune laxativă și purgativă, doza eficientă fiind de 0,5—2 g. Se administrează sub formă de infuzie. Înainte vreme se credea că apariția colicilor, în unele cazuri, se datora conținutului în rezină, astăzi însă se știe că este vorba de o supradozare. Sub forma extrac-tului sau a pulberii intră în compoziția preparatului *Pulvis Liquiritiae compositus*.

Sennae fructus. Produsul este constituit din fructele acelorași specii de *Cassia* de la care se recoltează și foliolele. Sînt niște păstăi plate, prezentînd uşoare proeminente în dreptul regiunii centrale, care acoperă semințele foarte turtite. Fructele provenite de la *Cassia angustifolia* au forma literei D, avînd la o extremitate un mic vîrf, corespunzător stilului iar la cealaltă extremitate un pedicel scurt și subțire.

Foliculele de *Cassia acutifolia* sînt oblung arcuate, mai scurte și mai late decît primele. Partea lor ventrală este aproape rectilinie iar cealaltă, puternic arcuată. Ca dimensiuni, ele nu depășesc 6—7 cm lungime; culoarea este brună sau verde brună, mai închisă în dreptul semințelor. Gustul este mucilaginos și slab amar, apoi iute, mirosul, particular.

Conțin 1,3% antraderivați de compoziție asemănătoare cu cea descrisă pentru foliole. Față de acestea, conținutul în derivați de aloemodol este mai mic.

Se prescrie sub forma infuziei, mai rar a decoctului, ca laxativ blînd, mai ales la copii. Deoarece, ca toți derivații antrachinonici, principiile active trec în lapte, ele pot fi utilizate de către mamele care alăptează, pentru a produce sugarului o laxație blîndă. Din acest motiv, produsul poartă denumirea populară de foi de mamă și se folosește la obținerea siropului de *Ipecacuanha* compus.

Frunzele proaspete sînt foarte iritante pentru vezica urinară și uter, din care cauză nu se administrează decît după uscare.

Bibliografie

1. LEMLI J. — Fitoterapia, 1986, 57 (1), 33.
2. AL-YANGA M. A. — Fitoterapia 1986, 57 (3), 179.
3. PEDRETI M. — Chimica e farmacologia delle piante medicinali, Erboristeria Domani-libri, Milano, 1983, 46.
4. AKHTAR H. — Proceedings of Fourth Asian Symposium on Medicinal Plants and Spices, Bangkok, sept. 1980, UNESCO Spec. Publ., 1981.
5. CHATTERJEE S. K. — Proceedings of Fourth Asian Symposium on Medicinal Plants and Spices, Bangkok, sept. 1980, UNESCO Spec. Publ., 1981.
6. TIWARI R. D., SINGH J. — Planta Medica 1978, 34 (3), 319.
7. LEMLI J., CUVELLE J. — Planta Medica 1978, 34 (3), 311.
8. DUBLY P., GUPTA P. C. — Planta Medica, 1978, 38 (2), 165.

8.7. Rumicis radix

Sub această denumire se înțeleg rădăcinile și rizomii recoltați de la diverse specii de *Rumex*, ștevie, din familia *Polygonaceae*, ce cresc din abundență în flora spontană.

Rizomii și rădăcinile se prezintă sub formă de fragmente întregi sau tăiate, striate longitudinal dacă aparțin unei rădăcini și cu striuri fine, transversale, dacă este vorba de un rizom. Lungimea fragmentelor este de 10–15 cm, grosimea de 2–3 cm. Culoarea produsului este brun-roșietică la exterior, galbenă la interior, mai ales la produsul proaspăt. Gustul este ușor astringent și amar iar mirosul lipsește.

Unele specii de *Rumex* s-au folosit ca înlocuitor al reventului, datorită conținutului în antraderivați, glicozide sau diantrone ale reocrizolului, crizofanolului, reolului și emodolului, precum și agliconii respectivi. Mai conțin taninuri, flavonozide, glucide, și vitaminele C și K.

Sub denumirea „*Radix Rhei Monacorum*”, produsul era utilizat din secolul al XVI-lea ca înlocuitor al reventului, concentrația în derivați antrachinonici atinge pînă la 3%. În unele zone se folosește și astăzi în medicina populară, nu numai ca laxativ, ci mai ales ca antianemic, deoarece conține cantități importante de fier, sub forma sărurilor cu acizi organici.

Bibliografie

1. BABULKA P., NYIREDY SZ., VERZÁR-PETRI G. — *Herba Hungarica* 1982, 21 (2–3), 85.
2. BÉZANGER BEAUQUESNE L., PINKAS M., TORCK M., TROTIN F. — *Plantes médicinales des régions tempérées*, Maloine S. A., Paris, 1980.
3. CIULEI I., SOMMER L., ISTUDOR V. — *Farmacognozie*, vol. I, IMF București, 1979.

8.8. Hyperici herba

Produs constituit din vîrfurile înflorite ale speciei *Hypericum perforatum* L., din familia *Hypericaceae*, denumită popular sunătoare sau pojarniță.

Se recoltează somitățile de la exemplarele cu cît mai puține fructificații și cît mai multe flori, evitînd, pe cît posibil, partea lemnoasă a tulpinii. Se usucă pe cale naturală, în strat subțire și nu în buchete, cînd în interior, planta se încinge.

Florile sînt mari, galbene, pe tipul 5, cu petalele obtuze și cu puncte negre pe margini. Frunzele opuse, mici, eliptice, privite în transparență, lasă impresia unor mici și numeroase perforații, datorită glandelor cu ulei volatil, refringente.

Compoziție chimică. Conține 1% ulei volatil cu miros asemănător celui de conifere, mobil, de culoare galben verzuie, constituit din 2-metil-octan (16,4%), α -pinen (10,6%), alături de o multitudine de alți derivați terpenoidici.

Componentul activ principal îl constituie hipericina, de culoare roșie violet și care nu este dotată cu acțiune laxativ-purgativă. Din punct de vedere chimic, hipericina este naftodiantrona-dehidroemodolantronei, alături de aceasta, în materialul vegetal găsindu-se și derivatul său oxidat pseudohipericina ca și izomerii celor doi compuși, protohipericina și proto-pseudohipericina. Acestea provin, probabil, din emodolantronă prin intermediul emodolantranolului și dehidrodiantronei emodol-antronei, existente de asemenea în produs.

În produsul vegetal uscat, alături de derivații de tip hipericină există și 13–17% taninuri, precum și flavonozide, între care rutozida. Interesant este faptul că planta prezintă variații diurne în conținutul de hipericină, flavonozide și tanin. Se pare că atît conținutul în hipericină, cît și cel în flavonozide este cel mai scăzut în jurul orei 11 ($0,79\% \pm 0,10$ pentru hipericină și $1,71\% \pm 0,30$ pentru rutozidă), valorile cele mai ridicate înregistrîndu-se în jurul orei 19 ($1,44\% \pm 0,24$ și respectiv $2,21\% \pm 0,35$). Această constatare este deosebit de importantă pentru recoltatori, deoarece este probabil ca materialul vegetal prezentînd o compoziție chimică diferită dependent de momentul recoltării, acțiunea sa farmacodinamică să varieze, fiind mai puternică sau mai slabă.

O structură cu totul particulară o are hiperforina, izolată din *Hypericum perforatum* și care a dovedit a avea o acțiune antimicrobiană de bună calitate, mai ales față de bacteriile gram-pozitive. De asemeni, planta mai conține acizi cafeici și clorogenici iar în ultimii ani, din specii de *Hypericum* au fost extrase și o serie de xantone.

Acțiune și utilizări terapeutice. Se utilizează, sub formă de infuzie sau decoct drept coleretic și colagog iar ca macerat ulcios (*Oleum Hyperici coctum* sau untul de sunătoare), este folosit, îndeosebi în medicina tradițională, ca cicatrizant, în tratamentul arsurilor iar intern, în tratamentul ulcerului gastric. Are calități antimicrobiene recunoscute iar hipericina, datorită unui efect fotodinamic, îi conferă proprietăți fotosensibilizatoare. Intră în compoziția CEAIULUI HEPATIC și a CEAIULUI GASTRIC NR. 2.

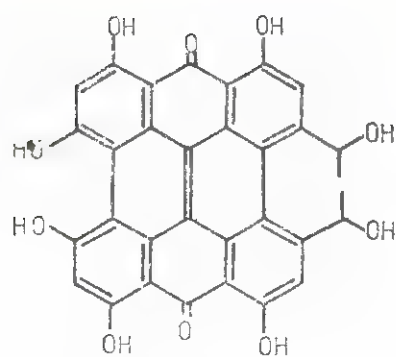
În ultimul deceniu, s-a pus în evidență acțiunea antidepresivă a hipericinei, mai eficientă în combaterea stărilor depresive la femei, datorate menopauzei sau premenopauzei.

Bibliografie

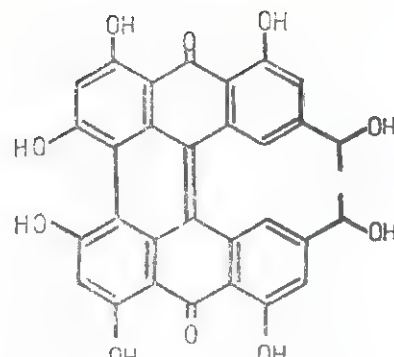
1. SAKAR M. K., TAMER A. U., TOKUR S. — *Fitoterapia*, 1988, 59 (1), 49.
2. BARBAGALLE C., CHISARI G. — *Fitoterapia*, 1987, 58 (3), 175.
3. OKPANY S. N., WEISCHER M. L. — *Arzneim. Forsch.*, 1987, 37 I, (1), 10.
4. EFREMOVA I. YA. — *Rastit. resursi*, 1985, 21 (4), 549.
5. MÜLDNER A., ZÖLLER M. — *Arzneim. Forsch.*, 1984, 34 II, (8), 918.
6. HÄNSEL R. — *Deutsche Apoth. Ztg.*, 1977, 117, 1672.

8.9. Chrysarobinum

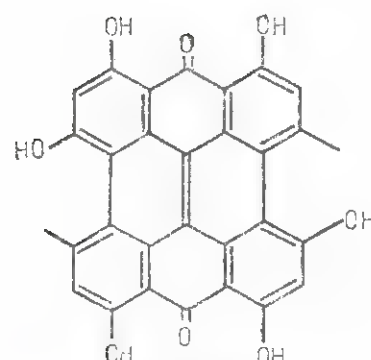
Produsul este constituit din latexul ce se răzuie din fisurile longitudinale ale trunchiului arborelui *Andira araroba* (*Leguminosae*), originar din Brazilia. Reprezintă un produs patologic, rezultat din modificarea conținutului țesutului lemnos.



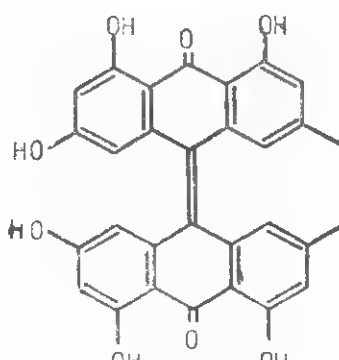
pseudo-hipericina



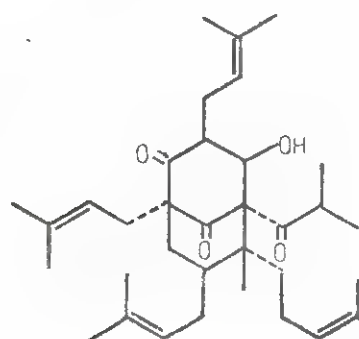
proto-pseudo-hipericina



izo-hipericina



hiperico-dehidro-diantrona



hiperforina

Fig. 327 — Structurile chimice ale compuşilor din sunătoare

Se prezintă ca o pulbere microcristalină, portocaliu brună, inodoră, iritând mucoasele. Este greu solubilă în apă, solubilă în benzen și cloroform.

Conține 50—70% crizarobină propriu-zisă și 15—30% apă. Prin purificare cu solvenți organici se obține crizarobina pură, formată dintr-un amestec de antrone și antranoli.

Având un conținut mare în forme reduse, posedă proprietăți puternic reducătoare. Din această cauză este un antiseptic puternic și iritant local. La atingere cu mucoasele produce o congestie puternică. Ingerarea provoacă leziuni renale. Sub formă de unguent este indicată în afecțiuni dermice ca antisporic, antimicotic, antiherpetic și în psoriazisier, datorită acțiunii rubefiante se poate prescrie și ca antireumatic.

Bibliografie

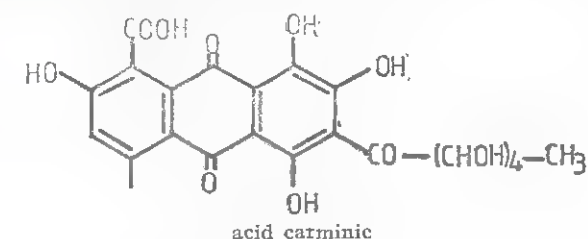
1. HÄNSEL, R., HAAS H. — Therapie mit Phytopharmaka, Springer Verlag, Berlin, 1983.

8.10. Coccionella

Cîrmizul sau coșenila sînt insectele femele fecundate aparținînd speciei *Dactylopius coccus* (sin. *Coccus cacti*), himenopteră originară din America Centrală și care trăiește pe specii de *Opuntia* (Cactaceae). Se recoltează înainte de depunerea ouălor, cînd insectele se omoară cu vapori de apă și se usucă la soare sau în cuptoare, pe plăci metalice fierbinți.

Au aspectul unor corpi semisferici, cu fața dorsală convexă, avînd colorații de la cenușiu argintiu pînă la brun roșietic sau chiar negricioase, după temperatura la care s-a efectuat uscarea. Aduse în apă se umflă, lăsînd să se vadă 11 striuri transversale, corespunzătoare inelelor și trei perechi de picioare.

Conțin, în stare uscată, 9—10% acid carminic, un acid antrachinonic cu legătură glicozilică, ce se prezintă sub forma unor cristale de culoare roșie, solubile în hidroxizi alcalini. Sub forma lacului de aluminiu, acidul carminic este folosit în cosmetică, la fabricarea fardurilor, a rujurilor și pentru colorarea pastelor de dinți.



acid carminic

8.11. Rubia tinctorum

Roiba sau garanța este o plantă ierbacee, robustă, care poate ajunge pînă la 1 m lungime. Frunzele, verticilate cîte 4—6 sînt dispuse pe o tulpină în patru muchii. Florile mici, gălbui precum și perii drepți, orien-

tați spre spate, caracterizează specia *Rubia tinctorum* L. (*Rubiaceae*) și favorizează agățarea plantei și cățărarea ei pe diferite suporturi. Rădăcinile, de culoare roșie brună la exterior și roșii în interior sînt subțiri și conțin acid ruberitrinic, galiozină, rubiadin-primverozida și rubiadin-glucozida precum și agliconii alizarină, purpurina, pseudopurpurina, rubiadina, purpuroxantina, munjistina, chinizarina și cristofina. Mai conține fitosteroli, gliceride ale unor acizi grași superiori, tanin.

Se folosește ca diuretic și saluretic, iar extractul are proprietatea de a dizolva, dar și de a preîntîmpina formarea calculilor renali de tip oxalat și fosfat, probabil prin formarea unor chelați ai alizarinei cu ioni de calciu și magneziu. Extractul favorizează tranzitul cristalelor și a calculilor renali, prin spasmoliză și mai ales prin transformarea suprafețelor dure ale acestora, în suprafețe netede, de tip gel.

Bibliografie

1. VIDAL-TESSIER A. M., DELAVEAU P., CHAMPION B. — Ann. pharm. franc., 44 (2), 117, 1986.
2. WASTENDORF J., VAHLENSIEK W. — Arzneim. Forsch., 31 (I), 40, 1981.
3. SCHILCHER H., LO L. G., KAAL M., WINKLER W. — Deutsche Apoth. Ztg., 117, 1206, 1977.

9. HETEROZIDE CARDIOTONICE

(Glicozide cardiotonice)

Heterozidele sau glicozidele cardiotonice constituie o grupă de substanțe de natură vegetală cu o structură chimică asemănătoare, caracterizate ca lactone nesaturate sterolice cu o anumită configurație sterică. Aceste principii active denumite și heterozide digitalice (deoarece au fost izolate prima dată din frunzele speciilor de *Digitalis*), sînt indicate în tratamentul insuficienței cardiace, datorită acțiunii lor principale de creștere a forței de contracție a miocardului. Administrate în cantități mari sînt toxice, producînd moartea prin oprirea inimii în sistolă.

Acțiunea toxică a extractelor ce conțin aceste substanțe este cunoscută din cele mai vechi timpuri, fiind folosite de diferite popoare din țările calde ca otrăvuri pentru săgeți și în judecăți mistice.

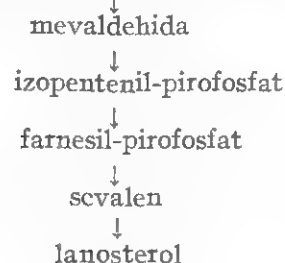
Răspîndire. Heterozidele digitalice se găsesc numai în plantele superioare, într-un număr mare la dicotiledonate, în familiile *Scrophularaceae* (*Digitalis* sp.), *Apocynaceae* (*Strophanthus* sp., *Acocanthera* sp., *Nerium oleander*, *Thevetia neriifolia*, *Apocynum cannabinum*), *Asclepadaceae* (*Periploca* sp., *Marsdenia* sp., *Xysmalobium* sp.), *Ranunculaceae* (*Adonis vernalis*, *Helleborus* sp.), *Cruciferae* (*Cheiranthus* sp., *Erysimum* sp.), *Moraceae* (*Antiaris toxicaria*), *Fabaceae* (*Coronilla* sp.), *Celastraceae* (*Evonymus europaea*), *Euphorbiaceae* (*Mallotus philippinensis*), *Liliaceae* (*Corchorus* sp.). La monocotiledonate se întîlnesc în unele specii din familia *Liliaceae* (*Convallaria majalis*, *Urginea maritima*, *Ornithogalum umbellatum*).

Heterozidele cardiotonice sînt localizate în diferitele organe ale plantelor (rădăcini, scoarțe, frunze, flori, semințe sau fructe). În aceeași plantă sau în același organ se pot găsi heterozide cardiotonice diferite în ceea ce privește structura și intensitatea de acțiune.

Compuși sterolici cu acțiune cardiotonică au fost identificați în secreția dermică a unor specii de *Bufo* (broaște) și în unii corali.

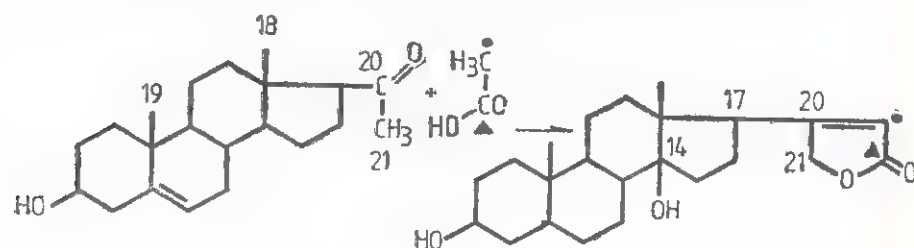
Biogeneza. Formarea heterozidelor cardiotonice se reduce, în esență la cea a nucleului sterolic, cu unele particularități pentru lactona laterală. Asupra formării nucleului sterolic în plantele superioare s-au dat detalii la capitolul biosinteza principiilor active (vezi I. 2. 14. 5)

Acetilcoenzima A + Acetoacetilcoenzima A



Administrându-se acid acetic, acid mevalonic și progesteronă marcate unor plantule tinere de *Digitalis lanata*, acestea au transformat substanțele administrate în glicozide cardiotonice radioactive. Analizându-se compuşii intermediari care se formau în timpul transformărilor biochimice a substanțelor injectate, a fost identificat un compus care la C₁₇ conține o catenă metil-cetonică (pregnenolonă C₂₁).

Prin cuplarea acesteia cu o moleculă de acid acetic se închide ciclul lactonei angelice. În felul acesta se poate explica transformarea progesteronei (care posedă o catenă metil-cetonică la C₁₇), în digitoxigenol.



pregnenolona + acid acetic + OH

digitoxigenol

Fig. 328 — Formarea digitoxigenolului din pregnenolonă și acid acetic + OH (v. fig. 149).

Structura chimică. În frunzele de digitală au fost descoperite numeroase substanțe chimice, mai mult sau mai puțin înrudite, din care cea mai mare parte sînt heterozide sterolice. Stabilirea structurii heterozidelor cardiotonice din frunzele de digitală a fost posibilă numai după aplicarea unor metode de stabilizare a principiilor active în plantă imediat după recoltare.

Perrot și Goris au fost primii care au propus metoda de stabilizare a produselor vegetale cu ajutorul alcoolului fierbinte, după care Boshart a utilizat, cu aceleași rezultate, încălzirea imediat după recoltare la 50–60°C pentru inactivarea enzimelor.

Metoda cea mai eficientă a fost cea folosită de Stoll și Kreiss, care au precipitat direct enzimele, prin măcinarea plantei proaspete cu sulfat de amoniu cristalizat.

Metodele de stabilizare aplicate și la alte produse vegetale cu principii cardiotonice decît frunzele de digitală, ca și clarificarea și conturarea studiilor în domeniul steroizilor, a condus la definitivarea lucrărilor în chimia heterozidelor cardiotonice. Astăzi putem afirma că o serie de detalii de structură, cel puțin în ce privește configurațiile de bază, au fost definitiv stabilite.

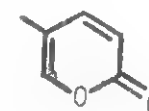
Din punct de vedere structural, heterozidele cardiotonice sînt sterolizi care au catena laterală modificată, sub forma unui ciclu γ -lactonic nesaturat în cazul heterozizilor digitalice și sub forma δ -lactonei, dublu nesaturată, pentru glicozidele din *Scilla maritima*. S-a convenit că ciclul lactonic al primului grup de heterozide, (seria C₂₃), derivă de la angelica lactona, care se prezintă în două forme α - și β , iar ciclul lactonic al celui de al doilea grup (seria C₂₄), de la α -pironă (nucleul cumalinic).



α -angelica -
lactona



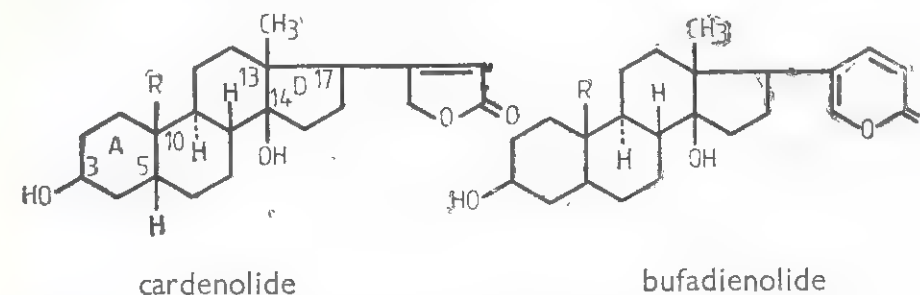
β -angelica -
lactona



α -pirona

Fig. 329 — Tipuri de lactone

După natura lactonei nesaturate de la C₁₇, heterozidele cardiotonice se împart în cardenolidice, cu lactona neasturată pentaatomică, care sînt cele mai numeroase și mai importante și bufadienolidice, cu lactona nesaturată hexaatomică, mai puțin răspîndite.



cardenolide

bufadienolide

Fig. 330 — Clasificarea heterozidelor cardiotonice după natura lactonei nesaturate

Pe nucleul sterolic al agliconilor (genolilor sau geninelor) heterozidelor cardiotonice în afara lactonelor de la C₁₇ sînt prezente constant două grupări alcoolice la C₃ și C₁₄, un metil angular la C₁₃, un metil, o grupare formil sau o grupare hidroximetil la C₁₀ (R).

Configurația sterică are un rol important în cazul acestor heterozide deoarece, în funcție de aceasta, se pot produce modificări ale acțiunii farmacodinamice. Astfel, uzarina, o glicozidă din rădăcinile speciilor de *Gompho-*

carpus, *Xysmalobium*, deși chimic este 5-*allo*-digitoxozidă, posedă o activitate cardiotoxică extrem de redusă, în comparație cu cea a digitoxozidei.

În primul rând, pentru asigurarea activității cardiotonice, este necesar ca ciclurile nucleului steric să aibă următoarea orientare sterică, unul față de altul: A/B *cis*; B/C *trans*; C/D *cis*, cum sînt prezentate în structurile de mai jos. (Fig. 331).

Tot atît de importantă este și orientarea spațială a atomilor de hidrogen sau a diferitelor grupări grefate pe nucleul steric. Studiile fizico-chimice efectuate au arătat că în cazul sterolilor naturali ciclurile ciclohexanice au, din punct de vedere termodinamic, o stabilitate mai mare în formă scaun.

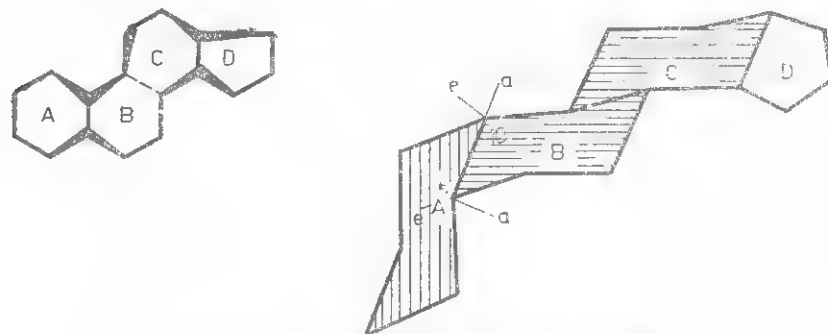


Fig. 331 — Stereoizomeria nucleului steric

Față de orientarea ciclului, substituenții pot fi în poziție axială (a) sau ecuatorială (e). În scrierea plană a ciclurilor hexagonale, se consideră constituenții figurați deasupra planului hîrtiei ca avînd configurație β , pe cînd cei din spatele planului hîrtiei au configurație α . Pentru aceste heterozide este obligatorie configurația β în cazul hidrogenului de la C_5 și a radicalului de la C_{10} , ceea ce corespunde orientării axiale conform configurării sterice.

Aceeași configurație sterică (β -axială) o are și hidroxidul din C_3 ca și hidroxidul de la C_{14} . Excepție face hidroxidul de la C_3 al digoxigenolului care este orientat în α .

Sub aspectul configurației sterice a substituenților, cazul cel mai general este cel al digitoxigenolului, cu orientare β a substituenților de la carbonii 3, 5, 10, 13, 14, și 17.

Uneori, la carbonul 5, substituția poate să fie în poziție α ca la uzarigenol, la carbonul 11 la sarmentogenol sau la carbonul 14 la purpurinogenol.

Cea mai importantă funcție pentru acțiunea farmacodinamică este actona nesaturată din catena laterală, grefată la C_{17} care este orientată în β .

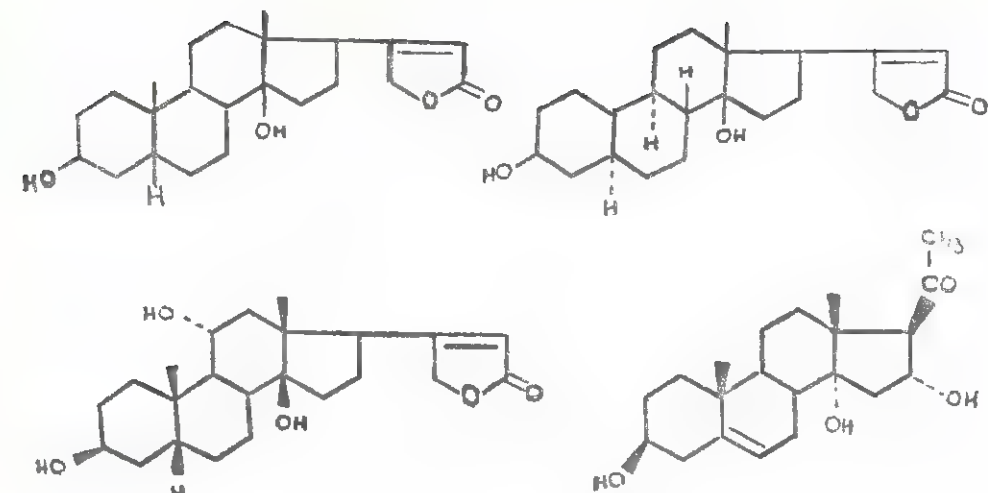


Fig. 332 — Agliconi (genoli, genine) cu substituenți de configurație sterică diferită

În afara detaliilor structurale prezentate, pe nucleul steric mai pot apărea și alte funcții (alcoolice, esterificări etc.), ceea ce creează deosebiri dintre numeroșii (peste 90) compuși cunoscuți. Astfel de deosebiri sînt înscrise în tabelul 56.

TABELUL 56

Agliconi ai heterozidelor cardiotonice		
Aglicon	Formula	Substituenți
1	2	3
Strofantigenol	$C_{23}H_{32}O_6$	3: 5: 14-(OH) ₃ ; 10-CHO
Strofantigen-19-ol	$C_{23}H_{34}O_6$	3: 5: 14: 19-(OH) ₄
Acid strofantidinic	$C_{23}H_{32}O_7$	3: 5: 14 (OH) ₃ ; 10 COOH
Periplogenol	$C_{23}H_{34}O_5$	3: 5: 14 (OH) ₃
Xysmalogenol (5,6-anhidropetiplogenol)	$C_{23}H_{30}O_4$	3: 14 (OH) ₂ ; 5
Digoxigenol	$C_{23}H_{34}O_5$	3: 12: 14 (OH) ₃
Digitoxigenol	$C_{23}H_{34}O_1$	3: 14 (OH) ₂
3-epi-Digitoxigenol	$C_{23}H_{34}O_4$	3: 14-(OH) ₂
Cannogenol (19-oxo-digitoxigenol)	$C_{23}H_{32}O_5$	3: 14 (OH) ₂ ; 10 CHO
Gitoxigenol	$C_{23}H_{34}O_5$	3: 14: 16-(OH) ₈
Gitalexigenol	$C_{24}H_{34}O_6$	3: 14-(OH) ₂ ; 16-O-CHO
Oleandrigenol (gitoxigenol-16-acetat)	$C_{25}H_{36}O_6$	3: 14-(OH) ₃ ; 16-O-Ac
Adinorigenol	$C_{23}H_{32}O_4$	3: 16-(OH) ₂ ; 8(14): 10-COOH
Neriantigenol	$C_{23}H_{32}O_4$	3: 16 (OH) ₂ ; 14
Adonitoxigenol (19-oxogitoxigenol)	$C_{23}H_{32}O_6$	3: 14: 16-(OH) ₃ ; 10-CHO
Uzarigenol	$C_{23}H_{34}O_4$	3: 14-(OH) ₃ ; A/B trans
Urezigenol (3-epi-Uzarigenol)	$C_{23}H_{34}O_4$	3: 14-(OH) ₃ ; A/B trans
Corotoxigenol (19-oxouzarigenol)	$C_{23}H_{32}O_5$	3: 14-(OH) ₃
3-epi-Corotoxigenol	$C_{23}H_{32}O_5$	3: 14-(OH) ₂
Coroglaucigenol (uzarigen-19-ol)	$C_{23}H_{34}O_5$	3: 14: 19-(OH) ₃
Sarmentogenol	$C_{23}H_{34}O_5$	3: 11: 14-(OH) ₈
11-epi-Sarmentogenol	$C_{23}H_{34}O_5$	3: 11: 14-(OH) ₃

1	2	3
11-Dehidrosarmentogenol	$C_{23}H_{32}O_6$	3: 14-(OH) ₂ : 11-CO
Sarmutogenol	$C_{23}H_{32}O_6$	3: 12: 14-(OH) ₃ : 11-CO
Candogenol	$C_{23}H_{32}O_6$	3: 12: 14-(OH) ₃ : 11-CO
Sinogenol	$C_{23}H_{32}O_6$	3: 11: 14-(OH) ₃ : 12-CO
Decogenol	$C_{23}H_{30}O_6$	3: 14-(OH) ₂ : 11: 12-(CO) ₂
Sarverogenol	$C_{23}H_{30}O_7$	3: 11: 14-(OH) ₃ : 12-CO: 7: 15 epoxid
Leptogenol	$C_{23}H_{30}O_7$	3: 12: 14-(OH) ₃ : 11-CO: 7: 15 epoxid
Inertogenol	$C_{23}H_{30}O_7$	3: 12: 14-(OH) ₃ : 11-CO: 7: 15 epoxid
Chryseogenol	$C_{23}H_{30}O_7$	3: 14-(OH) ₂ : 11: 12-(CO) ₂ : 7: 15 epoxid
Bipindogenol	$C_{23}H_{34}O_6$	3: 5: 11: 14-(OH) ₄
Sarmentogenol	$C_{23}H_{34}O_7$	3: 5: 11: 14: 19-(OH) ₅
Sarmentosigenol E	$C_{23}H_{30}O_7$	3: 5: 11: 14-(OH) ₄ : 19: 11-lactonă- -10-COOH
Sarmentosigenol A	$C_{23}H_{30}O_7$	3: 5: 11: 14-(OH) ₄ : 10-CHO
Antiarigenol	$C_{23}H_{30}O_7$	3: 5: 12: 14-(OH) ₄ : 10-CHO
Antiarigen-19-ol	$C_{23}H_{34}O_7$	3: 5: 12: 14: 19-(OH) ₅
Acovenosigenol	$C_{23}H_{34}O_5$	1: 3: 14-(OH) ₃
Tanghinigenol	$C_{23}H_{32}O_6$	3: 14-(OH) ₂ : 7: 15 epoxid
Ouabaigenol	$C_{23}H_{34}O_6$	1: 3: 5: 11: 14: 19-(OH) ₆

(după C. W. Shoppee, 1964)

O serie de deosebiri între glicozidele cardiotonice pot să apară și din cauza glicozidării cu oze diferite. Glicozidarea se face de regulă la hidroxilul din poziția 3. Hidroxilul de la C₃ poate fi înlocuit cu o grupare amină fără să fie influențată acțiunea. Catena glucidică sau gliconul poate avea o alcătuire foarte diferită. Poate fi format din una pînă la patru molecule de oze și care, la rîndul lor, pot fi oze frecvent întîlnite în regnul vegetal, sau oze specifice, care sînt prezente numai în componența unor anumite heterozide cardiotonice. Dintre ozele obișnuite menționăm α-D- și β-D-glucioza, L-ramnoza, arabinoza etc.

Ozele specifice pot fi 6-desoxihexoze sau 2,6-desoxihexoze.

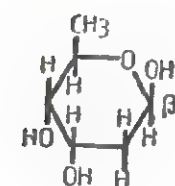
Ozele, la rîndul lor, pot fi asociate în di-, tri- sau tetraholozide, din care unele pot fi particulare grupelor de heterozide cardiotonice. Dintre cele mai cunoscute menționăm: *scilabioza* = β-glucioză + ramnoză, *strofantobioza* = cimaroză + β-glucioză, *digilanidobioza* = digitoxoză + β-glucioză, *strofantotrioza* = cimaroză + β-glucioza + α-glucioză.

Majoritatea heterozidelor cardiotonice au o configurație β-glicozidică datorită prezenței β-gluciozei în zona terminală a catenei glucidice, excepție făcînd k-strofantozida γ de configurație α-glicozidică.

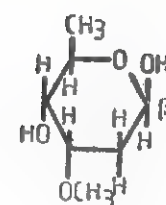
Clasificarea compușilor cardiotonici rezultă din deosebirile lor structurale.

1. *Cardenolide* — cu lactona pentaatomică, denumite și cardiotonice de ordinul I deoarece sînt cele mai răspîndite și cele mai importante din punct de vedere terapeutic.

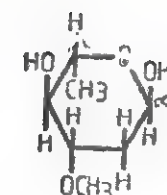
2. *Bufadienolide* — cu lactona hexaatomică, denumite și cardiotonice de ordinul II, sînt mai puțin răspîndite (*Scilla* și *Helleborus*).



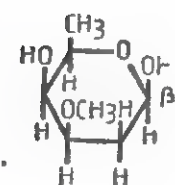
D-digitoxoza



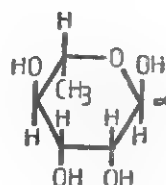
D-cimaroză



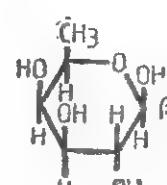
α-oleandroza



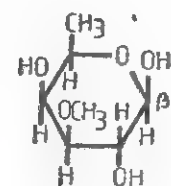
D-diginoza



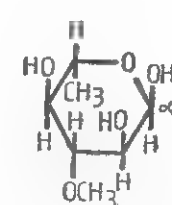
L-ramnoza



D-fucoza



D-digitaloza



L-tevetoză

Fig. 333 — Oze specifice heterozidelor cardiotonice

Uneori tot în această grupă sînt incluse și unele substanțe neheterozidice, cu o structură asemănătoare genolilor cardiotonici, care au fost izolate din pielea unor broaște. Sub denumirea de broaște rîioase se înțeleg speciile *Bufo gargarizans*, *B. marinus*, *B. arenarium* și *B. paraenemis* cunoscute în China, Japonia, America de Sud și *B. vulgaris* comună în Europa, care sînt utilizate în unele țări în medicina tradițională.

În pielea acestor broaște se găsesc glande ce conțin substanțe toxice denumite în general bufotoxine, și care au structură bufadienolidică.

3. Bufotoxine. Nu au o structură glicozidică, prin lipsa catenei glucidice de la hidroxilul carbonului 3, în schimb hidroxilul de la C₁₄ este esterificat cu o catenă peptidică și anume un dipeptid format din acid suberic și arginină.

Prin hidroliza acestui ester este pus în libertate restul steroidic echivalent unui aglicon cardi tonic, denumit în acest caz bufotalină.

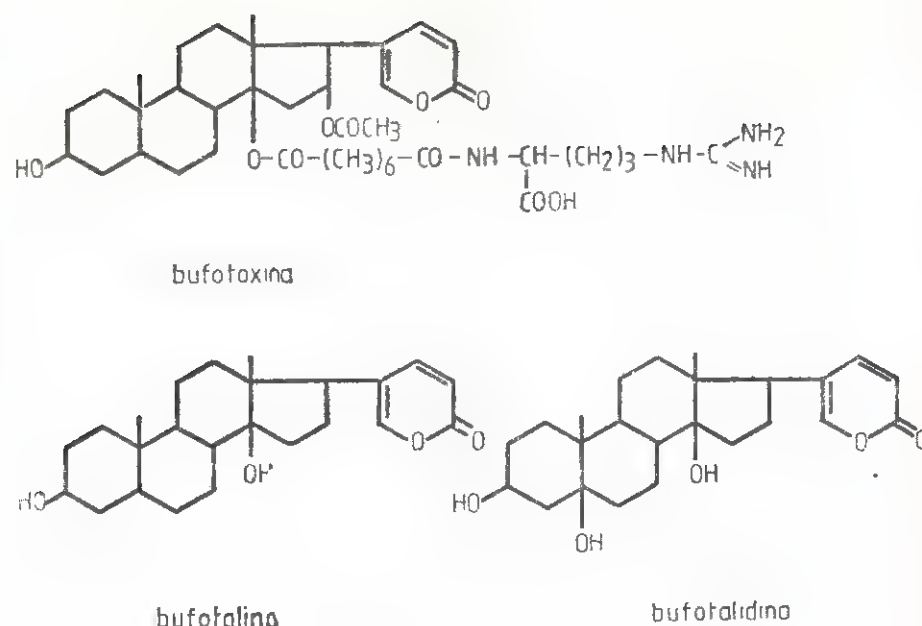


Fig. 334 — Bufotoxina; agliconi ai bufotoxinelor

Printre alți derivați bufotoxinici mai amintim bufalina, omologul cumalinic al digitoxigenolului din *B. gargarizans*, bufotalidina din *B. vulgaris*, identică cu helebrigenolul, ca și bufogenina B, cinobufotalina, resibufogenina, gamabufotalina.

Prepararea. La prepararea heterozidelor cardiotonice, sub formă de total glicozidic, se aplică principiile generale de extracție ale substanțelor glicozidice. În acest caz, materialul vegetal trebuie stabilizat imediat după recoltare pentru inactivarea enzimelor care acționează hidrolitic asupra heterozidelor cardiotonice reducând astfel solubilitatea în apă a acestora și, implicit, activitatea farmacodinamică.

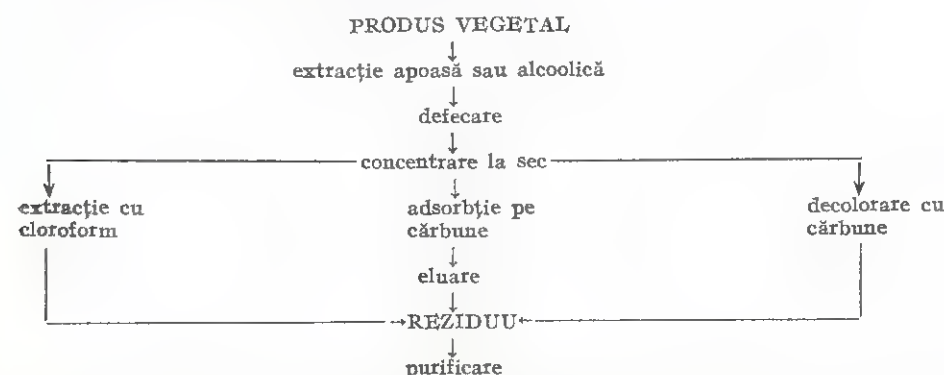
Stabilizarea se realizează, în general, fie prin încălzirea în atmosferă de vapori de alcool, fie prin uscare după un anumit regim termic.

Extracția materialului vegetal, pulverizat, se poate face cu apă sau alcool, după natura pordusului. Extractul concentrat se defecă cu acetat sau hidroxid de plumb, se îndepărtează excesul de plumb și se concentrează la sec.

Reziduul obținut se reia cu cloroform, se adsoarbe pe cărbune activat, care apoi se eluează cu un solvent apropiat sau se dizolvă în alcool, se decolorează cu cărbune și apoi se supune purificării prin recristalizări repetate din diferiți solvenți conform schemei de la pag. 565.

Proprietăți fizice. Heterozidele cardiotonice sînt substanțe solide, incolore, amorfе, mai rar cristalizate. În general, au un gust amar datorită lactonei nesaturate din molecula lor.

Sînt solubile în apă, alcool, acetat de etil, cloroform și eter, în funcție de lungimea catenei glucidice.



Caracterul lipofil al compuşilor sterolici predomină și în cazul heterozidelor secundare (cu o catenă glucidică redusă).

Agliconii sînt substanțe solide, cristalizate, insolubile în apă, solubile în alcool și solvenți organici nepolari.

Heterozidele și agliconii lor sînt substanțe optic active.

Proprietăți chimice. Caracterele chimice ale heterozidelor cardiotonice rezultă din natura nucleului, a funcțiilor grefate pe acesta și a catenei glucidice. Ele pot fi hidrolizate de către enzime sau în mediu acid.

Prin hidroliza enzimatică cu ajutorul enzimelor specifice legăturilor α și β se scurtează trepatat catena glucidică, rezultînd heterozide secundare, în timp ce prin hidroliza acidă se desface legătura dintre aglicon și lanțul glucidic.

S-a constatat că dacă catena glucidică se leagă de aglicon printr-o 2,6-desoxihexoză (dezoximetilpentoză), hidroliza acidă este foarte ușor de realizat; în cazul în care această legătură se face printr-o altă oză, hidroliza este posibilă numai în condiții energice, ce pot produce modificări structurale cu repercusiuni în acțiunea cardi tonică.

Acțiunea farmacodinamică se datorește agliconului, partea glucidică fiind lipsită de proprietăți cardiotonice, asigurînd în schimb solubilitatea heterozidei ceea ce face posibilă tracerea acesteia prin membrana celulară, fixarea de proteinele plasmaticе și manifestarea acțiunii asupra miocardului.

După cum s-a arătat, lactona nesaturată de la C_{17} este indispensabilă manifestării acțiunii cardiotonice. Prin saturarea dublei legături sau deschiderea ciclului lactonic, se obțin produși fără activitate terapeutică (izoderivați).

Un rol în determinarea acțiunii farmacodinamice s-a atribuit și hidroxilului de la C_{14} ; recent însă au fost izolați unii genoli activi care au în structura lor o grupare 14-15- β epoxidică, funcție care însă nu modifică legătura cis a ciclurilor C/D datorită orientării în β .

Trebuie menționat că structura heterozidelor cardiotonice este destul de labilă. Astfel, dacă la C_{10} se află în locul metilului angular o funcție aldehydică, în prezența acidului clorhidric concentrat se produce o închidere de ciclu cu ajutorul hidroxilului de la C_{14} , rezultând un pseudoderivat. (Fig. 335).

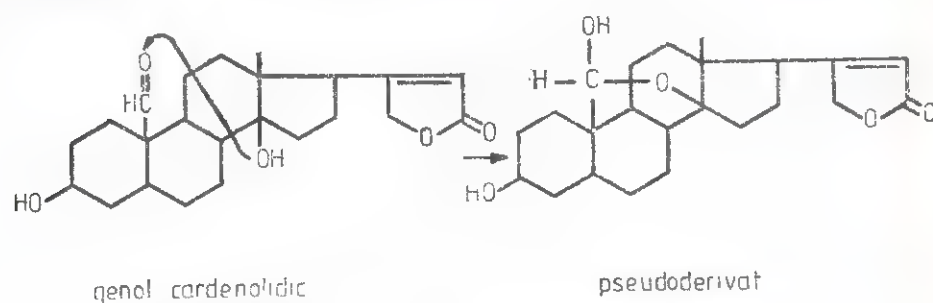


Fig. 335 — Formarea pseudoderivaților

În mediu alcalin, în schimb, are loc o deschidere a ciclului lactonic urmată de o reînchidere dar după un alt mecanism, ceea ce conduce, de data aceasta, la formarea unui izoderivat cu structură cardenolidică.

Reînchiderea este favorizată, bine înțeles, de mediul acid atunci când, în urma deschiderii lactonei, apare o funcție aldehydică ce poate intra în combinație cu hidroxidul de la C_{14} . Această suită de reacții este redată în schema din fig. 336.

Tot în mediu de acizi concentrați hidroxidul de la C_{14} poate fi eliminat sub forma unei molecule de apă, ceea ce introduce o dublă legătură în ciclul C sau D.

Atât pseudoderivații cât și izoderivații își pierd din proprietățile lor farmacodinamice, ceea ce oferă date importante pentru măsurile care trebuie luate la prelucrarea produselor vegetale sau extracția substanțelor cardiotonice ca atare.

Reacții de identificare. Heterozidele cardiotonice prezintă o serie de reacții de culoare specifice, care permit identificarea celor trei componente structurale din molecula lor :

- nucleul steric și funcțiile grefate pe el ;
- lactona nesaturată ;
- partea glucidică.

1. Reacții atribuite nucleului steric

a. **Reacția Liebermann** este o reacție generală pentru substanțele sterolice care constă din suprapunerea unei soluții cloroformice de heterozide digitalice ce conține și anhidridă acetică, peste un strat de acid sulfuric concentrat. La limita de separare a celor două lichide apare un inel brun sau roșietic ; în timp, stratul superior se colorează în verde.

Colorația verde se datorește acțiunii deshidratante a acidului sulfuric asupra nucleului steric, ceea ce justifică apariția de duble legături conjugate cu funcție cromogenă (fig. 337).

Frecvent, în literatura de specialitate, reacția descrisă mai sus este denumită Liebermann-Burchard.

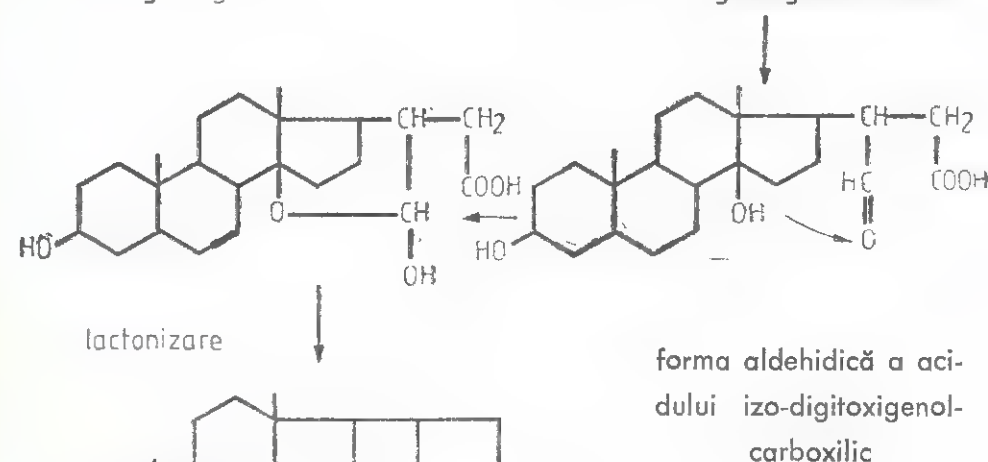
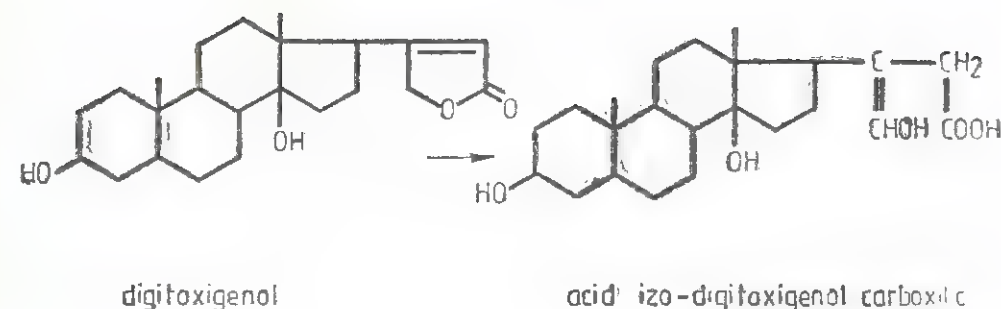


Fig. 336 — Schema formării izodigitoxigenolului

b. **Reacția Fréreaques**, are loc la tratarea unei soluții alcoolice alcaline de principiu activ cu 1,3-dinitro-naftalină sau cu m-dinitro-benzen (reacția Raymond-Marthoud), dar și cu acid 3,5-dinitro-benzoic (reacția Kedde), când apare o colorație roșie.

c. **Reacția Rosenheim** pune în evidență prezența dublei legături din ciclul A sau B (scilarenul A). La dizolvarea principiului cardiotonic într-o soluție concentrată de acid tricloracetic are loc un viraj de la roșu la albastru.

d. **Reacția Tattje**. În prezența unui amestec de acid sulfuric și fosforic concentrat ce conține urme de clorură ferică, genolii, sau amestecurile de genoli, dau o colorație roșie. Această reacție este utilizată mai ales pentru dozarea gitoxigenolului în prezența digitoxigenolului, față de care este mai sensibil de aproximativ 80 de ori.

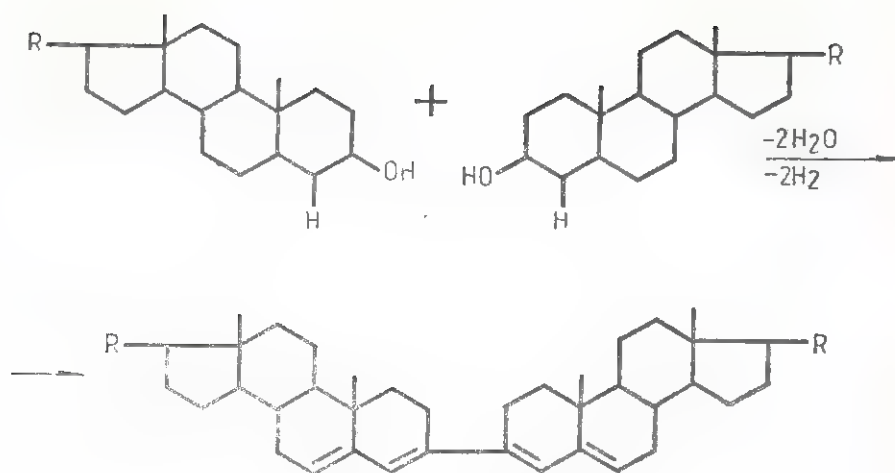


Fig. 337 — Modul de formare a compusului de culoare verde

2. Reacții atribuite lactonei nesaturate

În acest caz, tipul reacțiilor este de oxidoreducere, deoarece dubbele legături din ciclul lactonic posedă o putere reducătoare apreciabilă.

a. *Reacția Legal*, este dată numai de compușii cardiotonici cardenolidici ce conțin o γ -lactonă nesaturată și se efectuează în soluție de piridină, în mediu alcalin. La adăugarea unei soluții 0,3% de nitroprusiat de sodiu apare o colorație roșie.

b. *Reacția Baljet*. Heterozidele cardiotonice care dau reacția Legal pozitivă, reduc în mediu alcalin acidul picric la acid picramic, de culoare roșie portocalie.

c. *Reacția Rocques*. În mediu de acid fosforic 80%, heterozidele care posedă în catena laterală o δ -lactonă, dau o suită de culori ce virează, progresiv, de la galben la roșu (specifică pentru bufadienolide).

d. *Reacția Vincent* este o aplicare la heterozidele cardiotonice a reacției dintre acizii hidroxamici și clorura ferică. Efectuată în mediu alcalin se produce mai întâi desfacerea lactonei iar gruparea carboxil rezultată reacționează cu hidroxil-amina, conform reacției:



Cu clorura ferică compusul rezultat dă o colorație roșie.

3. Reacții atribuite gliconului

a. *Reacția Keller-Kiliani*, este specifică desoxi-ozelor, deci heterozidelor care conțin în lanțul lor glucidic digitoxoză, cimaroză, oleandroză, sarmentoză. Pentru efectuare se prepară mai întâi un decoct apos din produsul vegetal, se defecă cu un amestec de eter-alcool și se epuizează

cu cloroform. Stratul cloroformic, separat, se evaporă la sec, reziduul se dizolvă în câțiva mililitri de acid acetic glacial ce conține urme de clorură ferică și apoi se suprapune peste un strat de acid sulfuric concentrat. La zona de contact dintre cele două lichide se formează un inel roșu-brun iar stratul superior se colorează în verde. Astfel decurge reacția pentru heterozidele cardiotonice din speciile de *Digitalis*, *Apocynum*, *Adonis*, pe când la cele din speciile de *Nerium* sau *Scilla* stratul superior se colorează în roșu.

b. *Reacția Pesze*. În prezența acidului fosforic sirupos ($D = 1,61$), în timp de 15 minute și la temperatura camerei, se produce o colorație galben intens, în special cu digitoxozida și gitoxozida. Genolii însă nu dau această reacție. În schimb, gitoxigenolul, gitoxozida și alți derivați de gitoxigenol au în UV o fluorescență verde-albastră, datorită reacției de anhidrizare.

Din cele relatate reiese că colorația galbenă, amintită la început, este dată de partea glucidică a moleculei și anume de desoxioze, pe când colorația verde este dată de aglicon. Ambele tipuri de reacții sunt utilizate pentru identificarea unor astfel de glicozide cardiotonice pe cromatograme, sau chiar pentru dozare.

c. *Reacția Bial*. Această reacție se efectuează în mediu de acid clorhidric concentrat, condiții în care pentozele din catena glucidică sunt deshidratate și ciclizate la furfural care reacționând cu orcina dau o colorație roșie. Reacția este pozitivă și cu unele metilpentozе, deși ramanoză dă cu greu colorația corespunzătoare. În schimb, 2-desoxiozele (digitoxoza, cimaroza) dau reacția ca și pentozele cu toate că gruparea hidroxilică din poziția 2, necesară reacției, lipsește la aceste substanțe.

d. *Reacția cu xanthidrol* este foarte des utilizată îndeosebi pentru identificarea spoturilor pe cromatograme.

Reacția este dată și de 2-desoxioze ca digitoxoza, cimaroza, oleandroza care, cu soluția acetică de xanthidrol, dau la cald o colorație roșie, stabilă.

Analiza cromatografică pe strat subțire (CCS) a heterozidelor cardiotonice

Prepararea extractului: 1 g produs pulverizat se fierbe la reflux cu un amestec de 20 ml alcool 50% și 10 ml soluție acetat de plumb 10%, timp de 15 minute. Extractul răcit se filtrează, după care se agită de trei ori, cu câte 15 ml diclormetan sau cloroform. Se separă diclormetanul sau cloroformul și se deshidratează pe sulfat de sodiu anhidru după care se concentrează la sec. Reziduul se dizolvă în 1 ml diclormetan-etanol sau cloroform-metanol (1:1).

Produsele care conțin substanțe grase (ex. semințele de strofant) sunt în prealabil degresate, după care se extrag cu alcool la cald.

La start se aduce 30—50 μ l extract (proba de analizat).

Soluții de referință: în 2 ml metanol se dizolvă separat câte 5 mg de digoxozidă (digoxină), lanatozidă A, B și C, purpureaglicozida A, oleandrină, g- și k-strofantozida etc. Pentru gitoxozidă se utilizează 10 mg + 0,1 ml piridină + 2 ml metanol, iar pentru convalatoxozidă se dizolvă 30 mg în etanol 80% la cald pe baia de apă.

Se aduc la start 20 μ l din soluțiile de referință.

Adsorbant: Silicagel G Merck, silicagel 60 F₂₅₄ plăci Merck.

Sisteme de solvenți: 1. acetat de etil-metanol-apă (75:10:7); 2. cloroform-metanol-apă (64:35:10).

Revelare: UV₃₆₅ — fluorescență pentru cardenolide

Reactivi:

a) Kedde (0,15 g 3,5-dinitrobenzen se dizolvă în amestec de 5 ml metanol și 5 ml soluție de NaOH 2M). Prin pulverizare spoturile se colorează în albastru-violet sau violet (viz.).

b) triclorură de stibiu (20% în cloroform). Se pulverizează plăcile cu 10 ml, se încălzesc 6 minute la 100°C și se examinează la UV_{365 nm} (fluorescențe de culori diferite).

c) cloramină-acid tricloracetic (amestec de 10 ml soluție de cloramină T 10% cu 40 ml soluție etanolică de acid tricloracetic 25%). După pulverizare (cu 10 ml reactiv) plăcile se încălzesc 10 minute la 100°C și se examinează la UV_{365 nm} (fluorescențe de culori diferite).

d) acid sulfuric concentrat 50% în etanol. Plăcile se pulverizează cu 5 ml, se încălzește 3—4 min la 100°C, se examinează la UV_{365 nm}.

TABELUL 57

Rezultatele Cromatografiei în sistemul de solvenți: acetat de etil-metanol-apă

Denumirea produsului	Principii active	Rf, cca.	Reactivi	Culoare	
				viz.	UV _{365 nm}
<i>Digitalis purpureae folium</i>	purpureaglicozida A	0,2—0,25	a	albastru-violet	—
	purpureaglicozida B		b	violet	albastru luminos
	digitoxozida (digitoxina)	0,68	a	violet	—
			b	violet	albastru
	gitoxozida (gitoxina)	0,55	a	violet	—
			b	violet	albastru
<i>Digitalis lanatae folium</i>	lanatozida A	0,34	a	violet	—
			b	violet	albastru
	lanatozida B	0,30	a, b	violet	albastru luminos
	lanatozida C		a, b	violet	albastru luminos
	digoxozida (digoxina)	0,5	a	roșu-violet	—
			b	violet	albastru luminos
			c	—	albastru luminos

Denumirea produsului	Principii active	Rf, cca.	Reactivi	Culoare	
				viz.	UV _{365 nm}
<i>Strophanthi hombê semen</i>	k-strofantozida (k-strofantina)	0,04	a	violet	—
			b	—	galben luminos
			c	—	galben
	k-strofantozida- β (k-strofantina- β)	0,2	a	violet	—
			b	—	galben
			c	—	albastru-verzui
	cimarozida (cimarina)	0,56—0,6	a	violet	—
			b	—	albastru-verzui
			c	—	galben portocaliu
	cimarol	0,6	a	violet	—
			d	—	albastru-verzui
<i>Eryzimi herba</i>	erizimozida	0,2	a	violet	—
			b	—	galben
<i>Strophanthi grati semen</i>	g-strofantozida (g-strofantina)	0,1	a	violet	—
			b	—	galben
			c	—	albastru-verzui
<i>Convallariae herba</i>	convallatoxozida (convallatoxina)	0,35	a	violet	—
			b	—	galben brun
	oleandrozida (oleandrina)	0,9	a	violet	—
			b	—	albastru luminos
<i>Neri faurii</i>	glucozileandrina	0,1	d	roșu	—
	nerigozida glucozilnerigozida	0,7	c	—	albastru luminos
			d	roșu	—
	odorozida A odorozida B	0,4	c	—	albastru-verzui
			d	roșu-brun	—
		0,55	c	—	albastru
<i>Uzarae radix</i>	uzarozida uzarigenol	0,1 0,85	a, b	violet	galben
<i>Scillae bulbis</i>	proscilarigenol A	0,65	b	violet	galben luminos
	scilaren A	0,4			
	glucoscilaren A	0,2			
<i>Hellebori radix</i>	helebrozida (helebrina)	0,1	b	violet	galben

Dozarea. Pentru determinarea cantitativă a heterozidelor cardiotonice a fost elaborat un mare număr de metode, ținând cont de importanța terapeutică deosebită a acestor principii active ca și de varietatea materialului cu care se operează. Din acest punct de vedere, al caracterului lor, metodele se pot clasifica în metode fizice, fizico-chimice și biologice.

Ca metodă fizică menționăm dozările gravimetrice care sînt puțin utilizate, datorită manipulărilor laborioase, fragilității moleculelor și posibilităților multiple de eroare.

Cel mai des folosite sînt metodele fizico-chimice, îndeosebi cele colorimetrice, fotocolorimetrice și spectrofotometrice.

Pentru obținerea colorației care se va supune măsurării se folosesc reacțiile Liebermann—Burchard, Keller—Kiliani, Legal, Baljet, Fréreaques, Pesez etc.

Foarte des utilizate în ultimii ani sînt metodele cromatografice, pHrtie sau pe strat subțire, în sistem ascendent sau descendent, cu amese tecuri diferite de solvenți, funcție de caracterele materialului supus dozării. Tratarea cromatogramelor se poate face direct prin citirea densitometrică a acestora sau prin planimetrare (mai puțin indicat), sau, în sfîrșit, se interpretează fluorometric cromatogramele, prin utilizarea unui monocromator special și obținerea unor spectre de fluorescență care se înregistrează pe o placă fotografică.

Pentru citirea densitometrică se tratează cromatogramele cu reactiv aminet care are la bază triclorură de stibiu.

Conform altor procedee se marchează spoturile în lumină UV, se decupează, se extrag cu un solvent și se tratează cu reactiv Baljet, după care se fotometrează. F. R. IX prevede metoda descrisă mai sus la cromatografia în strat subțire.

Pentru a fi posibilă fotometrarea este necesar ca slouțiile obținute în final, și care conțin principiile digitale, să fie cît se poate de pure, altfel nuanțele obținute nu mai corespund filtrelor de culoare ce se întrebunțează la măsurarea densității optice sau a extincției. În acest scop, procedeu de extracție și solvenții respectivi sînt metodic aleși iar operațiile conduse cu mare grijă.

Avînd în vedere labilitatea acestor compuși ca și prezența enzimelor hidrolizante în materialul vegetal, glicozidele primare se pot scinda încă din primele faze ale operațiilor de extracție.

Prin aplicarea metodelor fizico-chimice de dozare se pot obține rezultate destul de precise asupra cantității de fitocomplex steroidic din materialul vegetal, fără însă să se poată concluziona asupra calității farmacodinamice a produsului dozat.

Să admitem că la determinarea cantitativă a acestor compuși se folosește o reacție de culoare dată de ozele catenei glucidice, care este precisă, dar insuficientă pentru a trage concluzii asupra stereozomeriei nucleului sterolic sau a integrității lactonei nesaturate, care sînt determinante în manifestarea acțiunii cardiotonice.

Din aceste motive, este bine ca determinările fizico-chimice să fie dublate de determinări biologice.

Dozarea biologică se bazează pe proprietatea heterozidelor cardiotonice de a produce moartea prin oprirea inimii în sistolă. Această dozare se face în raport cu etalonul internațional, care este o pulvere din frunzele de *Digitalis purpurea* cu cca. 3% umiditate, păstrată în fiole brune, într-o atmosferă de gaz inert. Rezultatul se exprimă în unități internaționale (toxice). Unitatea toxică internațională reprezintă acțiunea a 0,076 g frunze de *Digitalis purpurea* (etalon internațional), care determină moartea a 1 kg animal în timp de 30 minute (1 g pulvere — 14,12 U.I.).

La noi, pentru titrarea biologică pe cobai, toxicitatea se compară cu acțiunea etalonului național, stabilit în comparație cu etalonul internațional de la O.M.S. Geneva. Ultimul etalon național a fost stabilit la ICSMCF. Unitatea națională (egală cu cea internațională) reprezintă acțiunea a 0,0708 g *Digitalis purpureae folium pulvis*, etalon național.

Dozajul biologic, mult răspîndit încă ca metodă de control, prezintă dezavantajul că nu indică valoarea terapeutică a pordusului analizat. Această metodă pune în evidență toxicitatea și nu acțiunea cardiotonică, care se manifestă numai în cazul unui cord insuficient. În ceea ce privește activitatea cardiotoxică ea este diferită de la un compus la altul și de la o specie de animal la alta.

Determinarea activității cardiotoxice. Se efectuează după normele prevăzute de „Dozarea biologică a preparatelor de digitală” — FR ed. a IX-a, pag. 1123.

Acțiune și utilizări terapeutice. Heterozidele cardiotonice acționează numai asupra cordului insuficient, reacționînd în doze la care cordul sănătos nu răspunde. Ele influențează toate funcțiile inimii, avînd ca acțiune principală stimularea funcției miocardului prin creșterea forței lui de contracție (efect inotrop pozitiv), creșterea excitabilității (efect batmotrop pozitiv) și a tonicității lui (efect tonotrop pozitiv). În același timp scade viteza de conducere atrio-ventriculară (efect dromotrop negativ) și frecvența cardiacă (efect cronotrop negativ). Tensiunea arterială în cazurile de insuficiență cardiacă este normalizată.

Ca urmare a îndepărtării stazei venoase, se ameliorează irigația renală, deci se mărește diureza (acțiune diuretică indirectă).

Mecanismul de acțiune al heterozidelor cardiotonice este complex fiind în general de același tip. Mărirea forței de contracție a mușchiului cardiac se datorează creșterii concentrației intracelulare a ionilor de calciu, adiacenți proteinei contractile, ca urmare a inhibării de către cardiotonice a ATP-eazei membranare, activate de ionii de sodiu și potasiu. În timp ce conținutul intracelular al ionilor de potasiu scade, concentrația ionilor de sodiu respectiv calciu crește. Prin aceasta se realizează o mai bună folosire a ATP, ca urmare crescînd contractibilitatea cordului.

Efectele toxice ale cardiotonicelor pot fi atribuite scăderii concentrației ionilor de potasiu în celula mușchiului cardiac.

Acțiunea farmacodinamică a acestor glicozide este dependentă de întreaga lor structură moleculară. Agliconii asigură acțiunea cardiotonică, acționînd prompt, dar sînt mai puțin activi decît glicozidele corespunzătoare.

Intensitatea și durata de acțiune este influențată de natura lactonei de la C₁, de numărul grupărilor oxigenate de pe nucleul sterolic și de partea glucidică a acestor glicozide. Astfel, înlocuirea lactonei hexaatomice cu cea pentaatomică are ca urmare intensificarea acțiunii de aproximativ zece ori. Prezența grupărilor oxigenate (OH la C₁, C₂, C₅, C₈, C₁₁, C₁₂, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₈, C₁₉ sau C=O la C₁₈ sau C₁₉), a dublelor legături precum și natura părții glucidice modifică atât intensitatea acțiunii cât și comportarea farmacocinetică. Odată cu creșterea numărului de atomi de oxigen în moleculă, crește polaritatea moleculei, scade gradul de absorbție intestinală, scade stabilitatea legării de proteinele plasmatice și crește viteza de eliminare, ceea ce conduce la scăderea duratei de acțiune și totodată a riscului de acumulare.

Astfel, la administrare pe cale orală, cantitatea de cardi tonic absorbit scade de la digitoxozidă la g-strofantozidă, în timp ce eliminarea zilnică crește în aceeași direcție conform tabelului 58.

TABELUL 58
Absorbția intestinală și eliminarea principalelor heterozide cardiotonice

Cardi tonic	Absorbție %	Cota zilnică de eliminare (%)
Digitoxozida	100%	7%
Lanatozida A	80%	13%
Digoxozida	60%	18%
Lanatozida C	40%	20%
g-strofantozida/convaletoxozida	3%	50%

Glicozidele polare, a căror fixare plasmatică e redusă, determină la administrarea parenterală, instalarea rapidă a acțiunii, care se manifestă mai lent la cele apolare, a căror fixare de proteinele plasmatice e mai puternică.

Aceasta este și explicația pentru care, acțiunea maximă la administrare parenterală se instalează la digitoxozidă după 5 ore, iar la ouabaină după 1 oră. Durata de acțiune este influențată nu numai de viteza de eliminare ci și de cea de metabolizare. Heterozidele care au ca parte glucidică monozide, au acțiunea cea mai intensă, dar comparativ cu biozidele și triozidele corespondente, sînt rapid metabolizate. Compușii apolari și mai ales agliconii respectivi, traversează bariera hematoencefalică și pot determina astfel acțiuni adverse la nivelul SNC.

În urma exercitării acțiunii farmacodinamice în organism, digitalicele sînt degradate și eliminate. Degradarea lor biochimică se face pe două căi. Pe de o parte, glicozidele sînt hidrolizate la genoli iar hidroxilul de la C₃ este esterificat de către acidul glucuronic (sistemul general de detoxifiere utilizat de organismul animal). Pe de altă parte, agliconii eliberați după hidroliză suferă o serie de procese de oxidare și izomerizare, pentru a se elimina apoi ca glucuronide ale unor epiderivați.

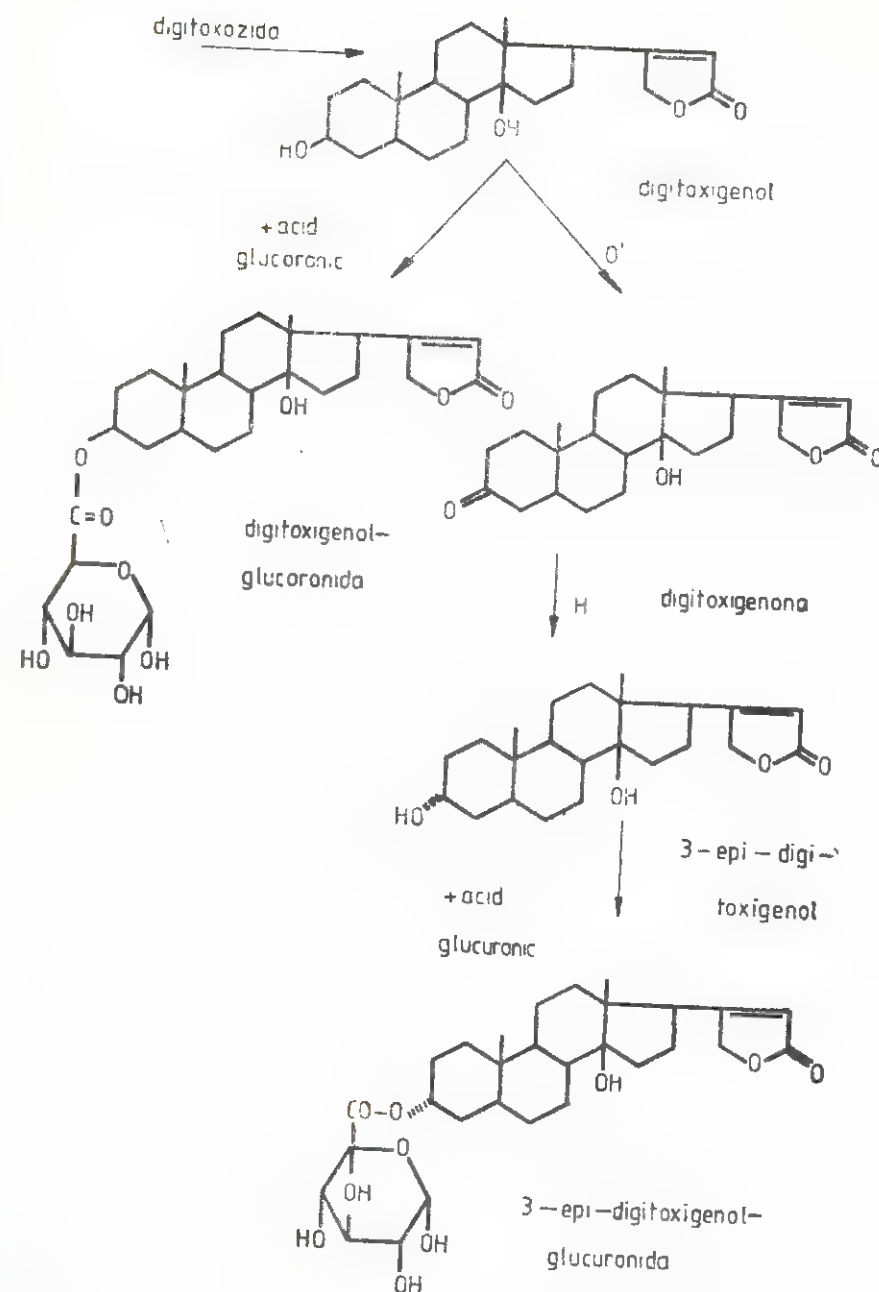


Fig. 338 — Schema de degradare biochimică în organism a digitoxozidei (K. Repke, 1959)

Pentru eliminarea glicozidelor cardiotonice din organism de o deosebită importanță este prezența concomitentă a diureticelor. Unele cardiotonice, ca cele din *Bulbus Scillae*, sînt ele însăși diuretice, iar în alte cazuri prezența saponinelor, ca cele din frunzele de *Digitalis*, ajută prin acțiunea lor diuretică la eliminarea mai rapidă a acestor substanțe.

Heterozidele cardiotonice se întrebuințează în tratamentul insuficienței cardiace, în fibrilație atrială, tahicardie paroxistică supraventriculară, edem pulmonar, astm cardiac.

Se administrează cu prudență, fiind substanțe toxice. Se fixează pe miocard, unele prezentînd efect cumulativ care nu trebuie să depășească anumite limite.

Mai este de subliniat faptul că doza terapeutică maximă este foarte apropiată de doza toxică minimă ceea ce explică apariția frecventă a efectelor secundare la bolnavii tratați cu medicamente digitalice.

În tratamentul cu digitalice după asigurarea dozei necesare se menține efectul terapeutic prin folosirea unor doze de întreținere.

După Craig, în terapia cu digitalice trebuie să se țină seama de următoarele reguli :

1. Glicozidele digitalice, sub formă de substanțe pure, au condus la formularea unor prescripții medicale rigide, fapt care reprezintă însă o simplificare dogmatică a problemei, neținînd cont de variabilitatea biologică. Acest lucru poate constitui un pericol pentru pacient ;

2. Digitalicele se administrează sub formă de multidoze, nu sub forma unor doze de saturare, procesul reprezentînd, de fapt, o problemă de titrare biologică ;

3. Răspunzătoare de această variabilitate pot fi făcute, parțial, stadiul insuficienței mușchiului cardiac, iar pe de altă parte, echilibrul electrolitelor sanguini ; nivelul scăzut al kaliemiei, are ca urmare posibilitatea apariției unei intoxicații grave, la doze mici de digitală.

4. Cantitatea digitalicelor administrate va fi mai mare pentru cardiaci ce suferă concomitent de stări febrile, tireotoxicoză, miocardită, pneumonie, pneumotorax, fibrilații ventriculare ;

5. Uneori, în cazul unei decompensări cardiace tahicarde, se constată, la administrarea de glicozide digitalice, apariția grețurilor, vomei, puls bigeminus, fără ca acestea să reprezinte, însă, fenomene de intoxicație digitalică ;

6. Se constată la toate preparatele pe bază de digitală, fenomene de hipersensibilitate a unor pacienți.

Heterozidele cardiotonice pot fi administrate sub diferite forme farmaceutice adecvate pe cale orală, rectală și intravenoasă.

Cardiotonicele sînt contraindicate în tahicardie ventriculară, bloc atrioventricular cu ritm ventricular lent, cardiomiopatie obstructivă. Preparatele care conțin glicozide pure pot da reacții adverse cu : corticosteroizi, saluretice (medicație permanentă) și laxative (în caz de abuz) — acțiunea cardiotonică fiind accentuată datorită lipsei pronunțate a ionilor de potasiu ; administrarea i.v. a unor săruri de calciu crește toxicitatea glicozidelor ; colestiramina — scade absorbția ; rezerpina dă bradicardie ;

chinidină — crește nivelul seric la digoxozidă (digoxină) și derivați prin eliberarea glicozidei din locurile de fixare în țesut și prin inhibarea eliminării renale. Supradozarea se manifestă prin următoarele simptome : amețeli, grețuri, vomă, mai rar diaree, uneori cefalee și tulburări de vedere.

TABELUL 59

Constantele fizice ale compuşilor cardiotonici mai importanți

Denumirea produsului vegetal	Const. fizice			Const. fizice		
	Heterozida	p.t. °C	$[\alpha]_D^{20}$	Aglicon	p.t. °C	$[\alpha]_D^{20}$
1	2	3	4	5	6	7
<i>Digitalis purpureae folium</i>	purpurea-glicozida A	275—280	+12° (et. d.)	digitoxigenol	crist. prism. (et. dil) 236—256	+18,5° (m)
	digitoxozida (digitoxina)	256—257	+17° (m.)	"		
	odorozida H	231—238	+7° (m.)	"		
	purpurea-glicozida B	240	+17,5° (et. d.)	gitoxi-genol	crist. foițe (m. dil) 224—225	+34,5° (m)
	gitoxozida	282—285	+3,5° (m.)	"		
	strospezida	248—255	+18° (m.)	"		
	gitaloxozida	250—253	—7° (pir.)	gitaloxi-genol	—	—
	verodoxozida	197—198	—	"		
	lanatozida A	245—248	+31,4° (et.)	digitoxigenol	crist. prism. (et. dil) 236—256	+18,5° (m)
	acetil-digitoxozida	217—221	+22— —27°	"		
<i>Digitalis lanatae folium</i>	lanatozida B	245—248	+36,7° (et.)	gitoxi-genol	crist. foițe (m. dil) 224—225	+34,5° (m)
	acetilgitoxozida			"		
	gitorinozida	205—212	+7° (m.)			
	lanatozida C	248 (desc.)	+33,5° (et.)	digoxigenol	prisme (acetat de etil) 220—222 (m)	+23° (m)
	acetildigoxozida	225—230	+18°	"		
	digoxozida (digoxina)	265 (desc.)	+10,5° 13,9 (pir.)	"		
	lanatozida D			digina-tigenol		
	diginatinozida (diginatozida)	234	+23,7° (m.)	"	crist. din apă 157	

1	2	3	4	5	6	7
<i>D. lanata</i>	lanatozida E	209 215	—	gitaloxi- genol		
<i>Nerii folium</i>	diglucooleandrozida	—	—	olean- drigenol	crist. ace- (et. dil.) 223—225	— 8,5° (m)
	glucooleandrozida	157 159	— 58,4° (m.)	olean- drigenol		
	oleandrozida	250	— 25° (m.)	olean- drigenol		
	desacetiloleandro- zida	238—240	— 25° (m.)	gitoxi- genol	224—225	+ 34,5° (m)
	odorobiozida	—	—	digitoxi- genol	236 256	+ 18,5° (m)
<i>Periplocae cortex</i>	periplocozida	207—209	+ 23° (m.)	periplo- genol	crist. prism. (et) 233—235	+ 31,5° (et)
	periplocimarozida	148	+ 28° (m.)	periplo- genol		
<i>Strophanthi kombé semen</i>	k-strofantozida γ k-strofantina γ	199—200	+ 14° (m.)	strofan- tigenol	crist. acic. tablete (m) 171—175 230—232	+ 43° (m)
	k-strofantozida β	195	+ 32,6° (apă)	strofan- tigenol		
	k-strofantozida α	148 (m) prism.	+ 38° (et.)	strofan- tigenol		
	cimarol	240	+ 22° (m.)	strofan- tidol	foițe (acet. + eter) 140 142	+ 37° (m)
	glucohelveticozida	146—149	+ 30,4°	strofan- tidol		
	periplocimarozida	210—213	+ 29° (m.)	periplo- genol		
	emicimarozida	160—163	+ 13,5° (m.)	periplo- genol		
<i>Adonidis herba</i>	adonitoxozida	262—263 (et.)	— 27° (m.)	adoni- toxige- nol	crist. (aceto- nă) 172—178	
	acetiladonitoxozi- da	—	—	adoni- toxige- nol		
	cimarozida	148	+ 35° (et.)	strofan- tigenol	crist. acic. tablete 171—175 230—232	+ 43° (m)
	k-strofantozida β	195	— 32,6 (apă)	strofan- tigenol		
<i>A. vernalis</i>	vernadiginozida	228—230	+ 39,2°	strofan- dogenol	240 242	+ 52,9° (et)
	glucoconvalozida	—	—	strofan- tigenol		
<i>Connallariae herba</i>	convalozida	201—240 (eter)	— 10,4° (et.)	strofan- tigenol	crist. acic. sau tablete 171—175 230—232	+ 43° (m)
	convalotoxozida	297	— 15° (pir.)	strofan- tigenol		

1	2	3	4	5	6	7
	glucoconvalatoxo- lozida	234—236	— 16,4° (m.)	strofan- tidol	140—142	+ 37° (m)
	convalotoxolozida	170—172	— 10° (m.)	strofan- tidol		
	locundiozida	—	—	bipindo- genol	238—243	+ 30,2°
<i>Strophanthi semen</i>	ouabaiozida sau g-strofantozida	185—190	— 30° — 33° (apă)	ouabai- genol	255—256	+ 11,3° (apă)
<i>Thevetiae nerifo- liae semen</i>	tevetozida A	208—210	— 72°	canoge- nol	—	—
	peruvozida	161—164	—	canoge- nol		
	neriifolinozida	218—225	— 50° (m.)	digitoxi- genol	236—256	+ 18,5° (m)
	tevetozida B	193—196	— 67° (m.)	digitoxi- genol		
<i>Erysimi herba</i>	erizimozida	173—176	+ 16,8° (m.)	strofan- tigenol	ace sau tablete (m) 171—175 230—232	+ 43° (m)
	ericanozida	249—253	+ 50,4° (m.)	strofan- tigenol		
	ericodinozida	189—192 210—203	— 25,4° (et.)	corino- genol sau ericor- digenol	236—237	+ 29,2°
	desglucoericor- dozida	162—164	— 21,12° (m.)			
<i>Scillae bulbis</i>	glucoscilaren A	228—232	— 66° (m.)	scilari- genol	crist. prism. (m) 218—236	— 17° + 17° (c)
	scilaren A	190—270	— 73,5° (m.)	scilari- genol		
	proscilarigenol A	215—218	— 83° (m.)	scilari- genol		
	sciliglaucozida config.	164—166 (m)	+ 106° (m.)	sciligla- ucoge- nol	245—248	+ 49,5° (m)
<i>Hellebori rizoma</i>	scilicia nozida config.	222	+ 104	sciligla- ugenol		
	heleborozida	283	— 23,4	helebri- genol		
	desglucohelebro- zida	—	—	helebri- genol		

Legenda

m. = metanol.
c. — cloroform.
et. — etanol;
pir. = piridin

Bibliografie

1. DOBESCU D. — Farmacoterapie practica, vol. 2, Edit. Medicală, București, 1989, 200.
2. WAGNER H. — Pharmazeutische Biologie, G. Fischer Verlag, Stuttgart, 1985, 121.
3. WAGNER H., BLADT S., ZGAINSKI E. M. — Plant Drug Analysis, Springer Verlag Berlin, 1984, 51.
4. GRIGORESCU EM., U. STĂNESCU — Farmacognozie vol. I, IMF Iași, 1982, 110.
5. CIULEI I., L. SOMMER, V. ISTUDOR — Farmacognozie, vol. I, IMF București, 1979, 172.
6. TEUSCHER E. — Pharmakognosie, Akademie Verlag, Berlin, 1978, 157.
7. STAHL E. — Chromatographische und mikroskopische Analyse von Drogen, G. Fischer Verlag, Stuttgart, 1970.

9.1. *Digitalis purpureae* folium

Sînt frunzele recoltate în primul și în cel de al doilea an de vegetație al speciei *Digitalis purpurea* L. (*Scrophulariaceae*), denumită popular degetărel sau degețel roșu.

Digitalis purpurea este o specie bienală, originară din Europa centrală și de vest, cultivată în numeroase țări (Anglia, Olanda, Austria, SUA, Rusia, țările balcanice). În primul an de vegetație planta dă naștere unei rozete de frunze bazilare mari, din care în cel de al doilea an se dezvoltă o tulpină floriferă înaltă pînă la 150 cm. Frunzele tulpinale sînt alterne, cele inferioare pețiolate iar cele superioare sesile. Florile dispuse într-un racem terminal sînt campanulate, de culoare roz sau roșie-purpurie cu pete roșii. Fructul este o capsulă ovoidă cu numeroase semințe.

La noi se cultivă în județele: Timiș, Hunedoare, Brașov, Suceava, Neamț, Vaslui, primele culturi fiind cele de la Orăștie (1918). Cercetări cu privire la agrotehnica și ameliorarea acestei specii în țara noastră au fost făcute de către Pater B. (1922), Potlog A. S. (1937—1955), Coiciu E. și colab. (1955, 1957, 1958), Mihalea A. (1963, 1970).

Obținerea produsului. Se recoltează frunzele bazilare dezvoltate în primul an de vegetație (septembrie—octombrie) iar în al doilea an pe lîngă frunzele bazilare recoltate înainte de butonizare, cele tulpinale în timpul și după înflorire. Recoltarea se face pe timp însorit, între orele 11—14, după alți autori între 14—15.

Principiile active sintetizate în frunze în timpul zilei, în orele de luminozitate maximă, se pare că sînt consumate în metabolismul plantei în timpul nopții, cînd cantitatea determinată este foarte redusă.

Uscarea se face imediat după recoltare, în curent de aer cald și uscat la 35—45°C. V. Calcandi (1967) a demonstrat că uscarea la temperatura de mai sus și așezarea frunzelor în monostrat este suficientă pentru a păstra integritatea principiilor active fără o stabilizare prealabilă.

Tattje (1961) recomandă uscarea rapidă la 60—70°, pentru a inactiva enzimele, ceea ce păstrează un conținut ridicat în glicozide primare, dar același rezultat se obține și prin procedeul lui Calcandi.

Lucrări efectuate în ultimul deceniu au arătat că încălzirea rapidă, timp de cîteva secunde, la 500—600°, urmată de răcirea bruscă la 40°C și continuarea uscării conform procedeelor obișnuite, are calitatea să inactivateze total enzimele și să păstreze intactă structura principiilor active (Schmidt, 1973).

Frunzele condiționate care trebuie să-și păstreze culoarea verde închis se conservă în vase bine închise, ferite de lumină și umiditate.

Reacțiile enzimatice sînt împiedicate dacă umiditatea nu depășește 3%.

Pentru a se obține un produs de bună calitate se recomandă stabilizarea frunzelor. Dacă frunzele de digitală nu au fost stabilizate se limitează utilizarea lor în timp, introducîndu-se un termen de valabilitate. Farmacopeea Română ed. X-a prevede verificarea anuală a activității biologice.

Caractere macroscopice. Frunzele obținute din rozeta bazilară sînt lung pețiolate pe cînd cele caulinare, inferioare, sînt de regulă decurente.

Limbul se prelungește, însoțind pețiolul, fapt care îi dă de cele mai multe ori aspectul de pețiol aripat.

Frunzele de digitală sînt ovale, alungite, cu marginea inegal crenelată, fiecare dinte purtînd în vîrfurile sale 1—2 stomate acvifere.

Deoarece calitatea produsului vegetal depinde de parametri care se înscriu în anumite limite, se recoltează frunzele care ating anumite dimensiuni și anume, minimum 5 cm lățime și 10 cm lungime. Ca dimensiuni maxime ele pot să atingă pînă la 8 cm lățime și 20—25 cm lungime.

Fața superioară a frunzelor este de culoare verde închis, pe cînd fața inferioară are o culoare verde cenușie, datorită pubescenței. Nervurile, proeminente pe fața inferioară, sînt colorate în roz către bază și albicioase spre vîrf. Ele se anastomozează și formează o rețea de ochiuri poliedrice, care dau un aspect caracteristic, reticulat, frunzei de digitală.

Mirosul este slab caracteristic, iar gustul este amar și neplăcut.

Caractere microscopice. O secțiune transversală, din dreptul nervurii mediane, prezintă un contur cordiform. Structura sa este heterogen asimetrică, avînd un țesut palisadic alcătuit dintr-un singur rînd de celule. Fascicolul conducător este colateral și înconjurat de un pericil colenchimatos. În celulele țesuturilor nu se observă cristale de oxalat de calciu.

Pe ambele epiderme, mai frecvent pe cea inferioară, se găsesc numeroși peri tectori și rari peri glandulari.

Într-un preparat clarificat sau în pulbere se pot observa fragmente de țesut clorofilian a cărui epidermă prezintă celule cu pereții ușor sinuați. Stomatele sînt înconjurate de 3—5 celule anexe.

Perii tectori pluricelulari sînt formați din cîte 3—6 celule cu pereți fin punctați, celula terminală fiind rotunjită la vîrf. Uneori, datorită pereților subțiri, celulele ce alcătuiesc perii tectori se răsucesc cu 180°, în special cea de-a doua celulă de la vîrf, ceea ce le dă un aspect caracteristic. Alteori celula terminală este îndoită ca un vîrf de croșet.

Perii glandulari foarte mici, sînt alcătuiți dintr-o glandă bicelulară purtată de un picior unicelular.

Impurificări. Datorită unor asemănări, de cele mai multe ori morfologice, frunzele de digitală pot fi impurificate cu cele ale speciilor de *Verbascum*, *Primula*, *Symphytum*, *Inula*, *Salvia sclarea*, dar forma perilor și lipsa cristalelor le deosebesc.

Compoziția chimică a frunzelor de *D. purpurea* este astăzi bine cunoscută. După structura chimică a substanțelor izolate și identificate ele se pot împărți în patru mari grupe:

- a. glicozide sterolice cardiotonice;
- b. saponozide sterolice;
- c. glicozide și alți compuși sterolici necardiotonici;
- d. alte componente.

a. În prima grupă sînt cuprinse *heterozidele cardiotonice* cu structură cardenolidică, localizate în componenții citoplasmatici, mitocondrii, cloroplaste, ribozomii și chiar în fracțiunea nucleară a celulei vegetale.

Conținutul total în glicozide cardiotonice, în frunzele de digitală, este foarte variabil și depinde de mulți factori. În frunzele proaspete acest conținut poate să aibă valori cuprinse între 0,2—0,5%, iar în frunzele uscate conținutul variază între 0,14—0,66%, din care glicozidele primare, dacă produsul a fost stabilizat, pot reprezenta de la 70 pînă la 100%. Celelalte glicozide însoțitoare prezintă de obicei valori foarte mici. De multe ori, aceste variații în conținutul glicozidelor sînt însoțite și de deosebiri morfologice ale frunzelor, evidente. Sînt cunoscute numeroase rase chimice (chemotipuri).

Astfel, frunzele de *D. purpurea* recoltate din Elveția și masivul Vosgi, conțin cantități apreciabile de glicozide ale digitoxigenolului și gitoxigenolului, pe cînd produsul provenit de la populații din regiunea Harz și Thüringen (Germania), sînt mai bogate în glicozide ale gitoxigenolului.

Astăzi se știe că frunzele proaspete, ca și cele stabilizate, conțin trei glicozide primare denumite purpureaglicozida A, purpureaglicozida B și glucogitaloxozida, agliconii respectivi fiind redați în fig. 339.

Putem considera cei trei agliconi ca derivînd de la un compus de bază care rezultă, prin ușoare modificări, în cadrul metabolismului plantei. Acest compus este digitoxigenolul, care din punct de vedere chimic este 3β, 14β-dihidroxi-5β-card-20(22)-enolida. Dacă în molecula acestui aglicon apare încă un hidroxil la carbonul 16, rezultă 16-hidroxi-digitoxigenolul sau gitoxigenolul și care prin formilarea sa, conduce la ultimul aglicon din această serie și anume gitaloxigenolul sau 16-formil-gitoxigenolul.

Heterozidele primare caracterizate printr-o lăbilitate excesivă, posedă toate un glicon unic format din trei molecule de digitoxoză și o moleculă de β-glucoză, situată la capătul lanțului glucidic. Această din urmă oză poate fi ușor îndepărtată cu ajutorul unei β-glicozidaze, digipurpida,

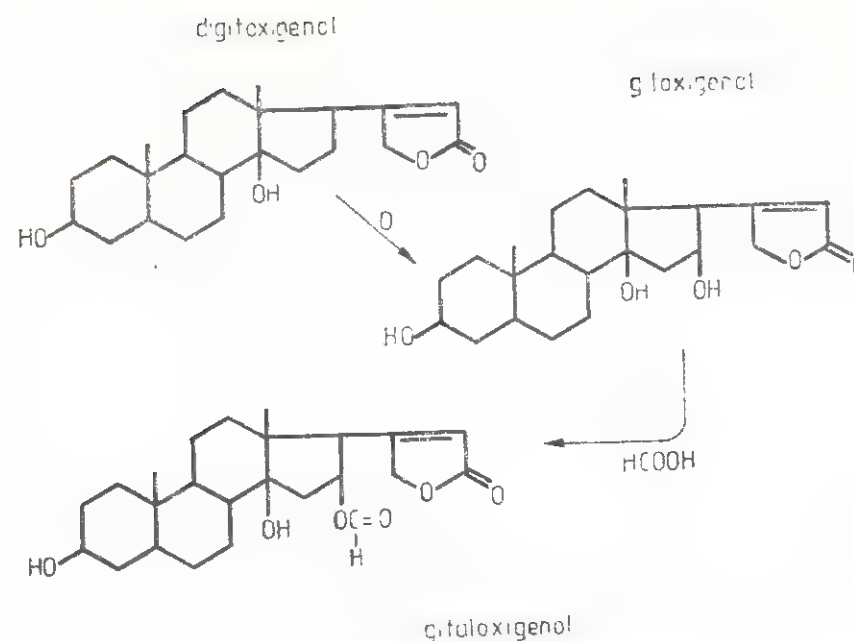


Fig. 339 — Formarea gitoxigenolului și gitaloxigenolului din digitoxigenol

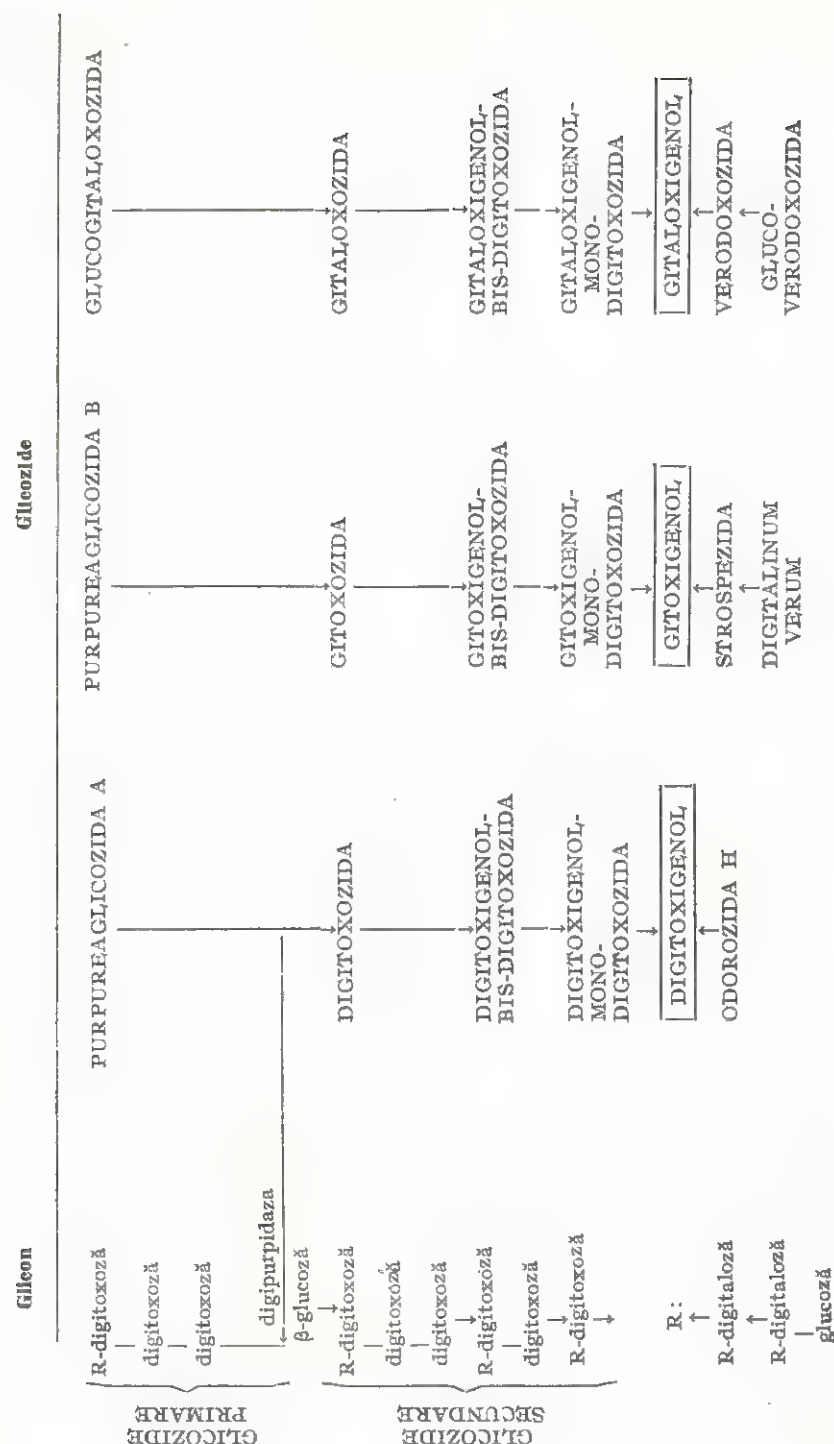
care se găsește în celulele frunzei în proporție de 0,001%. Glicozidele intermediare, rezultate după hidroliză, denumite glicozide secundare, sînt mult mai stabile și unele din ele, ca digitoxozida, este considerată ca heterozida principală a frunzelor de digitală. În general heterozidele secundare, care se formează în timpul uscării, reprezintă 20—30% din totalul heterozidelor cardiotonice.

Prin hidroliză acidă, cele trei heterozide primare, pierd în întregime partea glucidică conducînd la agliconii respectivi, și o catenă glucidică formată din trei molecule de digitoxoză și o moleculă de β-glucoză.

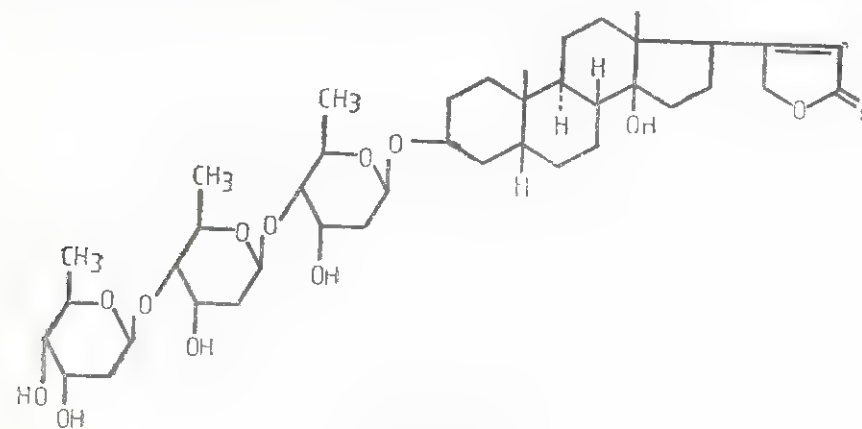
Deoarece prin diferite reacții de degradare hidrolitică, ca și prin urmărirea degradării lor în organismul uman, au fost puse în evidență toate fazele intermediare de la heterozidele primare pînă la agliconi, redăm în tabelul sinoptic 60 relațiile structurale și denumirile glicozidelor cardenolidice importante din *D. purpureae folium*.

Așa cum am mai amintit, cele mai importante heterozide din acest produs sînt cele trei glicozide secundare, digitoxozida (digitoxina după denumirea mai veche), gitoxozida (gitoxina) și gitaloxozida (gitaloxina), dar îndeosebi digitoxozida.

Printre primele substanțe cu acțiune cardi tonică, izolate din frunzele de digitală în stare cristalizată, au fost așa-zisele „digitaline” (digitalină cristalizată, digitalină Nativelle, sau digitalină cloroformică), care în realitate erau preparate mai mult sau mai puțin pure de digitoxozidă. Digitalinum verum are ca aglicom 14,16-dianhidrogitoxigenol iar ca parte glucidică digitaloza și glucoza.



Determinarea structurii exacte a digitoxozidei a constituit, de altfel, baza pentru clarificarea structurilor și clasificarea celorlalte heterozide. Se știe că în structura digitoxozidei, cele trei molecule de digitoxopiranoză sînt legate linear între ele în poziție 1-4.



digitoxozida (digitoxina)

O heterozidă care a făcut obiectul unor ample discuții pînă la determinarea structurii exacte a fost gitorina. Prin hidroliză cu ajutorul unor enzime extrase din melci, gitorina este scindată la gitorozidă (gitoxigenol-monodigitoxozidă), ceea ce a condus la concluzia că partea sa glucidică este formată din digilanidobioză (diholozidă alcătuită din glucoză și digitoxoză).

O altă heterozidă izolată din frunzele de *D. purpurea* a fost neogitostina care are ca aglicon gitoxigenolul iar ca parte glucidică digitaloza legată de genjiobioză.

TABELUL 61

Heterozide cardiotoxice din frunzele de *D. purpurea*

Denumire	Denumire
Purpureaglicozida A (P.G.A.)	Glucogitoxigenol bisdigitoxozida
Digitoxozida	Gitoxigenol-bisdigitoxozida
Neogitostina	Digitalium verum
Glucodigitoxigenol-bisdigitoxozida	Glucogitorozida
Glucodigitoxigenol-glucometiloza	Gitorozida
Digitoxigenol-bisdigitoxozida	Strospezida
Digitoxigenol-glucometiloza	16-acetil-gitoxozida
Glucocovatromonozida	Glucolanadoxina
Evatromonozida	Lanadoxina
Glucodigifucozida	Glucogitaloxozida
Digiprozida	Gitaloxozida
Odorobiozida G	Glucogitaloxigenol-bisdigitoxozida
Odorozida H	Gitaloxigenol-bisdigitoxozida
Purpureaglicozida B (P.G.B.)	Glucoverodoxozida
Gitoxozida	Verodoxozida

Raportul dintre glicozidele din seriile A și B în plantele din flora spontană este favorabil celor din seria B (60—80% din total). În plantele ameliorate însă conținutul cardenolidelor din seria A variază între 82—94% din total.

b. *Saponozide sterolice*. Alături de glicozidele cardiotonice se mai găsesc în frunzele de digitală aproximativ 1% substanțe cu structură sterolică. Deși aceste substanțe nu au acțiune cardi tonică, ele potențează activitatea principiilor cardiotonice, așa cum se va vedea în continuare.

Saponozidele identificate în frunzele de digitală diferă între ele prin gradul de oxidare al genolilor ca și prin componența catenei glucidice. Genolii acestor saponozide se caracterizează prin structura lor spirostanică.

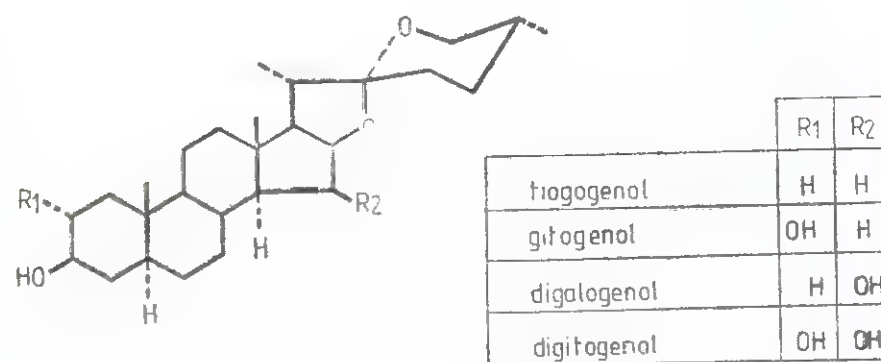


Fig. 310 — Agliconii saponinelor sterolice

În ce privesc saponozidele propriu-zise, se deosebesc și prin catenele glucidice diferite, legate la hidroxilul din poziția 3 a agliconului. În tabelul 63 sînt redată saponozidele mai bine cunoscute din frunza de digitală.

Digitonozida, după denumirea mai veche digitonina, este utilizată ca reactiv pentru efectuarea reacției Windaus, adică de formare a colestereidelor cu colesterolul sau alți steroli.

c. *Digenol heterozide sau glicozide digitanolice*. Acestea sînt glicozide cu structură sterolică, dar fără acțiune cardi tonică datorită lipsei lactonei nesaturate din catena laterală. La aceste substanțe catena laterală este mai redusă, numărul total de atomi de carbon fiind 21 în loc de 23 ca la heterozidele cardiotonice.

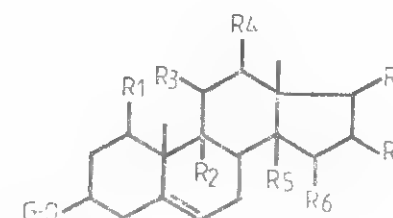
Partea glucidică este formată, după cîte se cunoaște, din oze specifice și mai puțin din oze obișnuite. Aceste heterozide se găsesc în canti-

Saponozide sterolice din speciile de *Digitalis*

Denumirea saponozidei	Catena glucidică
Tigonozida	galactoză—glucoză—galactoză—glucoză
Degalactotigonozida	<div style="text-align: center;">xiloză</div> glucoză—glucoză—xiloză—galactoză
Gitonozida	galactoză—galactoză—galactoză—glucoză
Gitonozida F	glucoză—glucoză—galactoză
Digalonozida	<div style="text-align: center;">xiloză</div> galactoză—glucoză—xiloză
Digitonozida	<div style="text-align: center;">galactoză—glucoză</div> galactoză—glucoză—xiloză
Desglucodigitonozida	<div style="text-align: center;">galactoză—glucoză</div> galactoză—glucoză—xiloză <div style="text-align: center;">galactoză</div>

tăți mici de 6—14% din totalul glicozidelor (cardenolide + digitanolide). Dintre acestea digipurpurina se găsește în cantitatea cea mai mare.

TABELUL 64



Denumirea	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	G
Digipurpurină	—	—	—	OH	OH	—	—	CO—CH ₃	3 digitoxoză
Digipronină	—	—	=O	—	—	=O	—	CO—CH ₃	digitaloză
Digacetinina	—	—	—	—	OH	OH	—	CO—CH ₃	3 digitoxoză
	COO—CH ₃	—	—	—	—	=O	—	CO—CH ₃	2 digitoxoză-
								OH	acetil-digitoxoză
Digacetina	—	OH	=O	—	—	—	=O	CH ₃	2 digitoxoză-
								—CH	acetil-digitoxoză
								OCO—	
								CH ₃	

Dintre compușii cu același nucleu prezenți în frunzele de digitală mai menționăm sterolii și unele triterpene tetraciclice sub formă de esteri sau glicozidați. Ca derivați steranici din clasa triterpenelor de tip 4, 4-dimetil sterol, frunzele conțin cicloartenol și derivatul său metilat la C₂₄ ca atare. Din clasa triterpenelor de tip 4-monometil sterol au fost izolați cicloeuca-lenol în cantitatea cea mai mare (80% din totalul lor), apoi 24-etilen și metilenofenol și obtusifoliol sub formă de esteri. Dintre fitosteroli au fost identificați sitosterolul, fucosterolul și izofucosterolul, care ocupă ponderea cea mai mare (52—58%), precum și stigmasterol, campesteol, colesterol liberi sau esterificați.

d. *Alte componente.* În afara heterozidelor cardiotonice și a altor compuși cu structură sterică, au fost izolate substanțe aparținând la alte grupe chimice.

Compușii polifenolici sînt reprezentați în primul rînd prin o serie de derivați flavonici ai luteolinei și apigenolului.

Digitoflavona, prima flavonă izolată din aceste frunze, s-a dovedit a fi identică cu luteolina, pe cînd thapsina este un flavonol pentameto-xilat. Alături de luteolină se găsește luteolin-7-glucozidă (0,3%), precum și glucuronoxilobiozidă, 7-glucuronidă și 7-glucozil glucuronida. O altă flavonoidă polimetoxilată, cu proprietăți puternic lipofile, izolată din frunzele de digitală este și digicitrina.

S-au mai izolat hesperidină, apigenină, hispidulină (dinatină), chriso-eriol și nepetină.

Toate acestea ar putea interveni în ameliorarea acțiunii farmacodinamice a produsului, prin acțiunea lor diuretică.

În frunzele de digitală s-au identificat și substanțe cu structură antrachinonică, prima dintre acestea fiind izolată de Paris în 1954 și numită impropriu digitoluteină. Aceasta este 2-metil-3-hidroxi-4-metoxi antrachinona. Au mai fost identificate 1-hidroxi-digitoluteina, 1-metoxi-, 3-metoxi- și 3,4-dihidroxi-2-metil-antrachinona, precum și altele denumite digitopurpona, fomarina, 7-metil-eterul-fomarinei, izocrizofanolul.

Neconsiderate pînă în prezent din punct de vedere farmacodinamic, ar putea, la o analiză mai atentă, să conducă la studii biogenetice interesante.

Digiprolactona, numită și crystal G, este lactona unui acid de origine terpenoidică.

Dintre acizii fenolici menționăm identificarea acizilor aromatici ca acidul p-cumaric, cafeic, ferulic și clorogenic, precum și alți acizi din seria nearomatică ca acidul succinic, izovalerianic, butiric, propionic, acetic, citric și izocitric. Acidul ascorbic are un conținut de 63—114 mg% în produsul proaspăt și de 273—734 mg% în cel uscat.

Lipidele prezente în frunze sînt constituite din gliceride ale acizilor saturați (C₁₀—C₁₈) și ale celor nesaturați în care predomină acizii C₁₈ și C₁₆. Mai conțin ceruri din care s-au izolat alcani din seria C₁₂—C₃₄ în care predomină cei cu număr impar de atomi de carbon (C₃₃, C₃₁, C₂₉) însoțiți de izomeri ramificați.

Dintre glucide menționăm glucoza și digitoxoza. Compușii glucidici identificați sînt uridinfosfat-digitoxoză și derivați ciclohexanici.

În frunze și herba a mai fost identificată o enzimă denumită digi-purpidază (β-glucozidază) și o altă enzimă care transformă 4-colestan-3-ona în 5α-colestan-3-onă.

Au mai fost puse în evidență prezența substanțelor azotate ca acetil-colina (0,001%) și colina (0,1 mg%), precum și acidul nicotinic (0,01—0,1 mg%) în produsul uscat.

Substanțe anorganice. Frunzele uscate conțin între 6,6—14,4% cenuse (1,99% K, 0,93% Ca, 0,93% P, 0,24% S, 0,11% Mg, 0,023% Na, 0,0845% Al, 0,061% Fe, 8 mg% Zn, 1,6 mg% B, 0,94 mg% Cu, 0,115 mg% Mo, 0,038—0,084 mg% Co și 35—366 mg% Mn la frunzele plantelor crescute pe terenuri acide și 5—11 mg% la cele de pe terenuri calcaroase).

Ca microelemente sînt de menționat și Cr, Ni, V, Sr.

Heterozidele cardiotonice au fost identificate și în semințe (0,5%), herba, florile și rădăcinile de *D. purpurea*.

Reacții de identificare. Farmacopeea ed. a X-a prevede ca reacție de identificare, la monografia *Digitalis folium*, pe cea stabilită de Keller și Kiliani. Pentru aceasta, decoctul în alcool diluat, din frunzele supuse identificării, se defecă cu acetat de plumb și filtratul debarasat de precipitatul plumbic se extrage cu cloroform.

Extractul cloroformic se separă și se evaporă pe baie de apă. Rezi-duul se reia cu acid acetic glacial care conține urme de clorură ferică și se suprapune peste un strat de acid sulfuric concentrat. Stratul superior se colorează în verde apoi în albastru.

Se pot utiliza și celelalte reacții de identificare, după cum foarte eficientă este aplicarea cromatografiei. Cu ajutorul metodelor cromatografice se pot decela glicozidele primare de cele secundare ca și celelalte tipuri de glicozide existente în extract.

În Farmacopee, cromatografia pe strat subțire de kieselgel G este utilizată pentru stabilirea purității digitoxozidei și digoxozidei.

Pentru identificare cromatografică se folosesc curent plăci activate de silicagel G Merck; sistem de solvenți:

1) acetat de etil-metanol-apă (75:10:7,5),

2) cloroform-metanol (92:8);

revelare: 1) cloramină + acid tricoloracetic (UV₂₆₅ nm); 2) vanilină + acid fosforic.

Dozarea. Farmacopeea ed. a X-a descrie metoda de dozare biologică pentru preparatele de digitală, inclusiv produsul vegetal. Conform acesteia frunzele de digitală trebuie să aibă o activitate cardiotoxică de cel puțin 10 U.I./g.

În afara conținutului în principii active un produs vegetal corespun-zător nu trebuie să prezinte prin uscare la 100°C o pierdere mai mare de 5% și nici cenușă peste 12%.

Proprietăți spectrale. Spectrele de absorbție în UV ale digitoxinei prezintă maxime la 235, 340, 420 și 485 nm ($E_{1\%}^{1\text{cm}}$ 270, 240 și 230 în H_2SO_4).

Acțiune și întrebuințări. Digitala administrată în doze terapeutice mărește puterea de contracție a miocardului insuficient, răzind și regularizând ritmul bătăilor inimii. Totodată se mărește amplitudinea acestor bătăi. Tensiunea arterială este normalizată odată cu ameliorarea insuficienței cardiace.

Frunzele de digitală au și o acțiune diuretică datorită prezenței saponozidelor și flavonelor în compoziția lor.

Efectul cardiotonic și diuretic persistă timp de circa două săptămâni după administrarea preparatelor de digitală. Aceste preparate nu trebuie administrate timp prea îndelungat deoarece glicozidele active se fixează pe fibra miocardului producând un fenomen cumulativ ajungându-se astfel la doza cardiotoxică (oprirea inimii în sistolă). Pentru a evita acest lucru, în tratament intervin pauze digitalice, când sînt administrate celelalte produse cardiotonice (*Convallaria*, *Adonis*, *Strophanthus*).

Datorită proprietății lor tensioactive, saponozidele ușurează resorbția glicozidelor cardiotonice, care de altfel sînt destul de puțin solubile iar prin mărirea diurezei este favorizată eliminarea lor.

La obținerea preparatelor galenice de digitală se ține seamă de conținutul în principii cardiotonice ca și de raportul glicozide primare/glicozide secundare. Acesta depinde în primul rînd de calitatea și vechimea produsului vegetal ca și de faptul dacă a fost sau nu stabilizat.

La monografia „*Digitalis purpureae folium*” Farmacopeea Română ed. a X-a prevede, ca atunci cînd se prescrie „*Digitalis folium*” să se folosească pulberea titrată de digitală „*Digitalis purpureae pulvis titratus*”, sau cantitatea corespunzătoare de comprimate de digitală. Sub denumirea de pulbere titrată, farmacopeea descrie o pulbere obținută prin pulverizarea fără reziduu a frunzelor de *D. purpurea*, aduse la o umiditate de cel mult 3% și cu o activitate cardiotoxică corespunzătoare la 10 U.I./g.

În cazul administrării sub formă de infuzie Farmacopeea Română, ed. a X-a prevede tratarea produsului vegetal direct cu apă clocotită pentru ca acest contact brusc cu apa fierbinte să inactiveze enzimele, înainte ca acestea să poată acționa hidrolitic.

Frunzele de digitală se administrează mai ales sub formă de tinctură, macerate, pulbere titrată.

Sub numele de COPRESSI DIGITALIS Plafarul condiționează frunzele de digitală sub formă de comprimate conținînd 0,100 g pulbere de frunze, cu activitatea prevăzută în farmacopee și cu termen de valabilitate 1 an.

Industria de medicamente prepară soluția hidroalcoolică glicerinată conținînd 1‰ Digitoxina, sub denumirea de SOLUȚIO DIGITOXINI (FR X). Se administrează în picături.

Tratamentul cu digitalice trebuie etalat pe perioade lungi, de ani de zile.

Pentru administrarea orală a preparatelor de digitală, o serie de date, importante pentru instituirea unui tratament corect, sînt sintetizate în tabelul următor:

TABELUL 64

Cardiotonice de administrare orală

Glicozida	Preparat (nume depus)	Avantaj	Desavantaj	Biodisponibilitate
Digitoxină (Digitoxozid)	DIGIMERCK DIGILONG DIGITOXINA	Cotă de absorbție maximă, deci dozare foarte exactă; (doza terapeutică este peste 100–150 doze broască notate DB); durată de acțiune foarte mare, permite întreruperea tratamentului chiar timp de mai multe zile.	Terapieneelastice; în situații critice; acțiuni secundare, odată instalate, dispar greu, în timp.	aproape 100%

Bibliografie

1. CUCU VIORICA, BODEA C., CIOACĂ C. — Tratat de biochimie vegetală, vol. IV, Ed. Academiei RSR, București, 1982, 147.
2. GRIGORESCU EM., STĂNESCU U. — Farmacognozie, vol. IV, IMF Iași, 1982, 137
3. DOBRESCU D. — Farmacoterapie, Ed. Medicală, București, 1981, 840.

9.2. Digitalis lanatae folium

Sînt frunzele speciei *Digitalis lanata* Ehrh., (*Scrophulariaceae*) cunoscută sub denumirea populară de degețel lînos.

Importanța acestei specii pentru industria farmaceutică a fost stabilită la începutul secolului XX cînd s-a constatat că frunzele de *D. lanata* au un conținut mult mai bogat în heterozide cardiotonice decît cele de *D. purpurea*. Acest fapt explică de ce astăzi materialul vegetal cel mai folosit pentru extragerea industrială a glicozidelor digitalice îl reprezintă *D. lanata* provenită din culturi.

Studii asupra compoziției chimice au fost făcute la început de Smith, apoi de Mannich. Stoll și Kreis (1933) izolează un compus crista-

lizat sub denumirea de „digilanid” după care izolează heterozidele primare, lanatozidele A, B și C. Rentz și colab. (după 1957) extrag și identifică lanatozidele D și E.

Digitalis lanata este o plantă ierbacee, perenă, originară din Europa centrală și orientală, cultivată în multe țări (Austria, Anglia, Cehoslovacia, Elveția, Franța, Germania, Olanda, România, SUA etc.).

În culturi planta este bienală și preferă un sol calcaros. În primul an de vegetație formează o rozetă de frunze bazilare, din care în al doilea an se dezvoltă o tulpină înaltă de 50–120 cm, pubescentă în partea superioară. Frunzele bazilare sînt lanceolate, pețiolate, cele tulpinale alterne, sesile sau semiamplexicaule. Florile dispuse în raceme terminale sînt lungi pînă la 3 cm, prevăzute cu un caliciu păros și o corolă brun-gălbui. Fructul este o capsulă ovoidă.

La noi această specie crește spontan în sudul țării. A fost introdusă în cultură la Orăștie de către farmacistul Fargo, însă culturi întinse au fost organizate abia după 1964. Cultura sa pune probleme deosebite, nu prin natura procedeele care sînt aceleași ca la *D. purpurea*, ci prin faptul că adesea culturile se infestează cu ciuperci parazite care distrug recolte întregi.

Cercetările privind biologia și ameliorarea speciei (Silva, F. și colab., 1964, Păun, E. și colab., 1967, Mihalea, A. și colab., 1968, Silva, F. și colab., 1965–1969) au condus la obținerea soiului denumit „*Lanata 1*” cu un conținut bogat în lanatozidă C.

Obținerea produsului. Recoltarea și uscarea se fac după normele prevăzute la frunzele de *D. purpurea*.

Caractere macroscopice. Frunzele de degețel lînos au formă linear lanceolată, sînt acuminate la vîrf, întregi și sesile. Se aseamănă cu frunzele de *Plantago lanceolata*. Marginea este întreagă și ușor ciliată, îndeosebi la cele tinere, cele două fețe sînt însă glabre. Nervația frunzelor este penată. Nervurile secundare după ce se depărtează puțin de nervura principală străbat limbul paralel, dînd aspectul unei nervații de tipul monocotiledonatelor. Nervurile sînt mai evidente pe fața inferioară a frunzei.

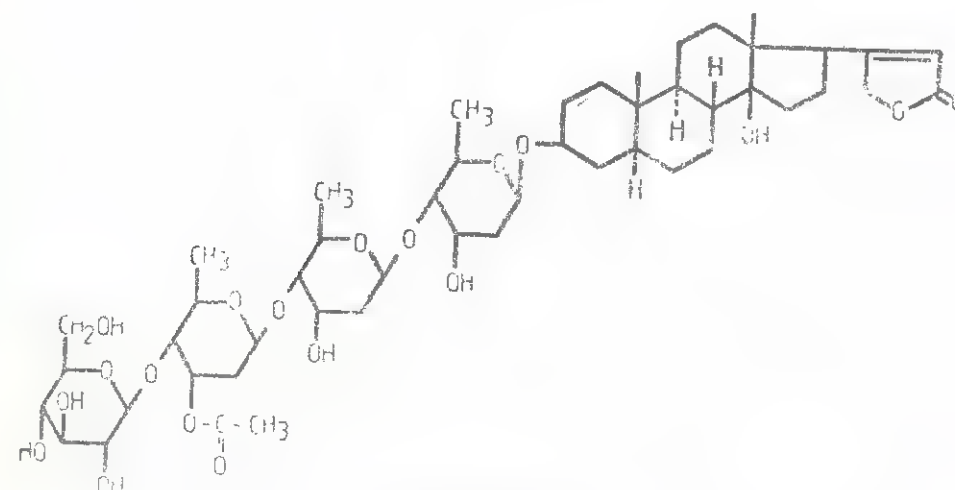
Lățimea frunzelor este de 2–4 cm, lungimea poate însă să ajungă pînă la 20 cm, la cele mai în vîrstă.

Datorită lipsei perilor culoarea este verde închis pe ambele fețe. Mirosul și gustul sînt asemănătoare celor ale speciei *D. purpurea*.

Caractere microscopice. Secțiunea transversală în dreptul nervurii mediane are o formă lanceolată, deosebită de cea a frunzei de *D. purpurea*. Pe epiderme sînt prezenți rari peri glandulari, mezofilul este heterogen asimetric, fără cristale sau alte elemente caracteristice, iar fasciculul conducător este simplu, colateral. Într-un preparat clarificat sau în pulberea examinată la microscop se pot observa fragmente clorofilice cu celule epidermice poligonale sau sinuate, a căror pereți sînt îngroșați moniliform, stomate cu 3–4 celule anexe și rari peri glandulari. Lipsesc fibrele și cristalele de oxalat de calciu.

Compoziția chimică. Ca și frunzele de *Digitalis purpurea*, combinațiile glicozidice sterolice pot fi clasificate în heterozide cardiotonice și heterozide fără activitate cardi tonică.

a. **Heterozidele cardiotonice.** Frunzele de *Digitalis lanata* conțin peste 70 cardenolide în cantități de 0,3–0,7% iar în plantele ameliorate pot ajunge la 1,92%. Heterozidele cardenolidice primare din frunzele acestei specii, denumite *lanatozide* au o structură chimică asemănătoare celor din frunzele de *D. purpurea*, deosebindu-se în general prin prezența unui radical acetyl fixat la a treia moleculă de digitoxoză din catena glucidică.



lanatozida A

Desglucolanatozidele rezultate prin acțiunea digilanidazei se prezintă în două forme: α și β , care diferă între ele prin puterea rotatorie, formă cristalină etc. Cele două forme α și β nu prezintă nici un fel de diferență semnificativă în acțiunea lor cardi tonică.

Alături de lanatozidele A, B, C, D și E se găsesc heterozidele secundare rezultate prin hidroliza enzimatică a compuşilor primari. Este de menționat că heterozidele din acest produs vegetal sînt scindate hidrolitic de o enzimă, digilanidaza, existentă în frunzele de *D. lanata* iar în

	R1	R2	lanatozida
digitoxigenol	H	H	A
gitoxigenol	OH	H	B
digoxigenol	H	OH	C
digitoxigenol	OH	OH	D
gitoxigenol	OC(=O)CH ₃	H	E

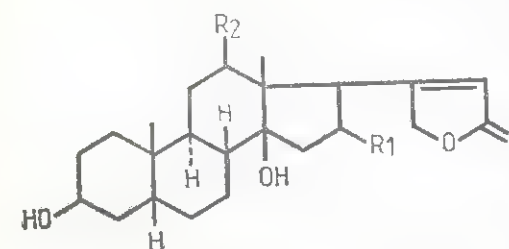


Fig. 341 -- Structurile chimice ale agliconilor

Heterozidele mai importante din frunzele de *Digitalis lanata*

Glicon	Glicozide				
	PURPUREAGLI- COZIDA A (DESACETIL- LANATOZIDA A)	PURPUREAGLI- COZIDA B (DESACETIL- LANATOZIDA B)	DESACETIL- LANATOZIDA C	DESACETIL- LANATOZIDA D	GLUCOGITALOXO- ZIDA
desacetilare	↓	↓	↓	↓	↓
R-digitoxoză	LANATOZIDA A	LANATOZIDA B	LANATOZIDA C	LANATOZIDA D	LANATOZIDA E
digitoxoză	↓	↓	↓	↓	↓
digitoxoză-Ac diglitanidază	↓	↓	↓	↓	↓
β-glucoză	↓	↓	↓	↓	↓
R-digitoxoză	ACETIL- DIGITOXOZIDA	ACETIL- GITOZOZIDA	ACETIL- DIGOXOZIDA	ACETIL- DIGINATINOZIDA	ACETIL- GITALOXOZIDA
digitoxoză	↓	↓	↓	↓	↓
digitoxoză-Ac desacetilare	↓	↓	↓	↓	↓
R-digitoxoză	DIGITOXOZIDA	GITOZOZIDA	DIGOXOZIDA	DIGINATINOZIDA	GITALOXOZIDA
digitoxoză	↓	↓	↓	↓	↓
R-digitoxoză	DIGITOXIGENOL- BIS-DIGITOXOZIDA	GITOXIGENOL- BIS-DIGITOXOZIDA	DIGOXIGENOL- BIS-DIGITOXOZIDA	DIGINATIGENOL- BIS-DIGITOXOZIDA	GITALOXIGENOL- BIS-DIGITOXOZIDA
digitoxoză	↓	↓	↓	↓	↓
R-digitoxoză	DIGITOXIGENOL- MONO-DIGITOXOZIDA	GITOXIGENOL- MONO-DIGITOXOZIDA	DIGOXIGENOL- MONO-DIGITOXOZIDA	DIGINATIGENOL- MONO-DIGITOXOZIDA	GITALOXIGENOL- MONO-DIGITOXOZIDA
digitoxoză	↓	↓	↓	↓	↓
R = AGLICON	DIGITOXIGENOL	GITOXIGENOL	DIGOXIGENOL	DIGINATIGENOL	GITALOXIGENOL
↑	↑	↑	↑	↑	↑
R-digitaloză	ODOROZIDA H	STROSPEZIDA	—	—	VERODOXOZIDA
↑	↑	↑	↑	↑	↑
R-digitaloză	—	DIGITALINUM	—	—	GLUCO- VERODOXOZIDA
glucoză	—	—	—	—	—

urma desacetilării devin sensibile și față de enzimele din frunzele de *D. purpurea*. S-a stabilit că heterozidele din *D. lanata* sînt mai termostabile și mai rezistente la acțiunea enzimelor decît cele din *D. purpurea*. Prin hidroliza acidă se obțin 5 tipuri de agliconi.

În tabelul 65 sînt redade sinoptic modul de degradare hidrolitică al glicozidelor cardiotonice din *D. lanata* cu denumirile lor.

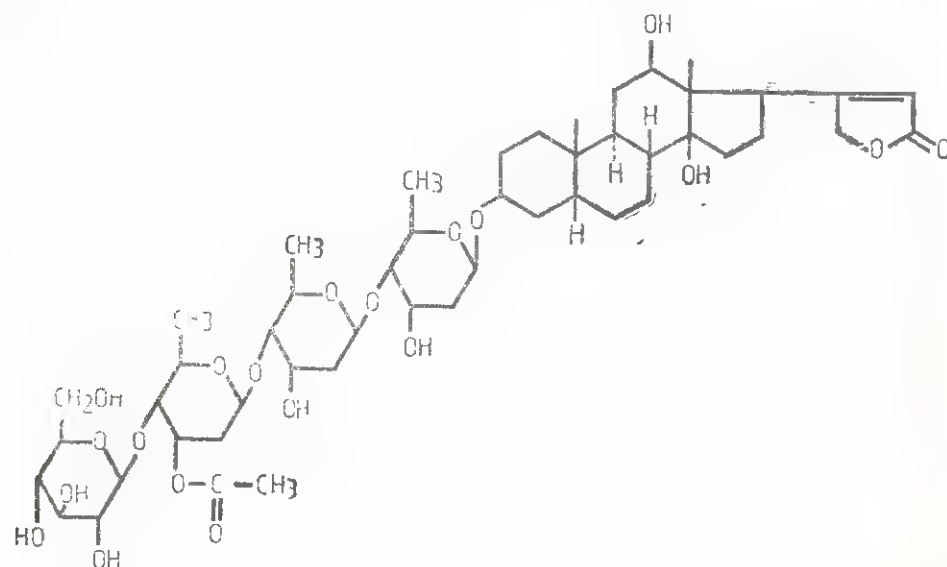
Spectrul hiterozidelor cardiotonice este mult mai divers cuprinzînd un număr de glicozide foarte diferite după cum reiese din tabelul 66.

TABELUL 66

Heterozidele cardiotonice izolate și identificate în frunze proaspete de *D. lanata*

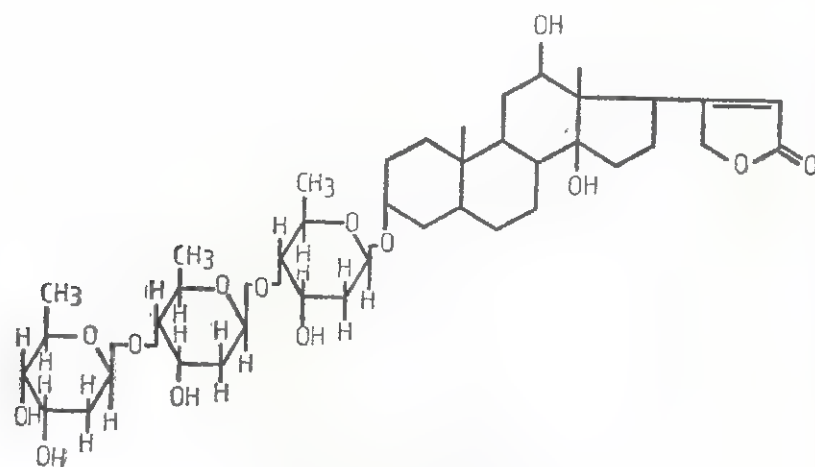
Denumirea	Denumirea
LANATOZIDA A	Strospezida
Desacetil-lanatozida A (P.G.A.)	Glucogitorina
Acetildigitoxozidele α și β	Gitorina
Digitoxozida (Digitoxina)	LANATOZIDA C
Glucodigitoxigenol-bisdigitoxozida	Neolanatozida C
Digitoxigenol-monodigitoxozida	Desacetil-lanatozida C
Glucovatromonozida	Neodesacetil-lanatozida C
Evatromonozida	Acetildigoxozidele α și β
Glucodigifucozida	Neoacetildigoxozida
Neoglucodigifucozida	Digoxozida (Digoxina)
Digiprozida	Gluconeodigoxozida
Glucodigitoxigenol-alometilozida	Neodigoxozida (Neodigoxina)
Digitoxigenol-alometilozida	Glucodigoxigenol-bisdigitoxozida
Glucodigitoxigenol-glucometilozida	Digoxigenol-bisdigitoxozida
Digitoxigenol-glucometilozida	Glucodigoxigenol-monodigitoxozida
Glucodigitoxigenol-acetilglucometilozida	Digoxigenol-monodigitoxozida
Digitoxigenol-6-desoxiglucozida	Digoxigenol-tetradigitoxozida
Digitoxigenol-β-D-glucozida	LANATOZIDA D
Odorobiozida G	Diginatinozida (Diginatina)
Neodorobiozida G	Desacetil-lanatozida D
LANATOZIDA B	Acetildiginatinozidele α și β
Desacetil-lanatozida B (P.G.B.)	LANATOZIDA E
Acetildigitoxozidele α și β	Desacetil-lanatozida E
Gitoxozida (Gitoxina)	(Glucogitaloxozida)
Gitoxigenol-bisdigitoxozida	Acetilgitaloxozida
Gitoxigenol-monodigitoxozida	Gitaloxozida (Gitaloxina)
Glucogitofucozida	Glucolanatoxina
Gitoxigenolfucozida	Lanatoxina
Glucogitorozida	Glucoverodoxozida
Digitalinum verum	Neoglucoverodoxozida
Neodigitalinum verum	Verodoxozida
16-acetildigitalinum verum	

Conținutul în lanatozidele A, B și C este variabil. În general predomină heterozidele din seria A care reprezintă 40–55% din total (lanatozida A 80–240 mg%), urmate de heterozidele din seria C 25–35% (lanatozida C 80–200 mg%, care este cea mai importantă), apoi heterozidele din seria B (15–20%) și E, (digitalinum verum, glucogitorozida, glucolanatoxina și glucoverodoxina care se găsesc în cantități de 20–120 mg%).



lanatozida C

S-au depistat o serie de chemotaxoni în care predomină lanatozidele din seria A, B, C, C/BA.



digoxozida (digoxina)

Din cele prezentate rezultă că din extracția acestui material vegetal se obține pe lângă digoxozidă (digoxină) și digitoxozidă (digitoxină). Întrucât digoxina este cardi tonicul cel mai folosit în terapeutică, necesarul de digitoxină scade progresiv pe plan mondial. Pentru folosirea stocurilor de digitoxină din industria extractivă s-au întreprins multe cercetări. Prin semisinteză microbiologică s-a realizat grefarea hidroxilului la C₁₂ în molecula digitoxinei iar mai recent s-a constatat că prin adăugarea digitoxinei unor medii nutritive pentru culturi celulare de *D. lanata*, ea este transformată în cursul unor reacții de glicozidare, acetilare și hidroxilare într-o serie de compuși, reacția cea mai importantă fiind cea de hidroxilare în poziția 12-β, cînd se obține digoxina.

Utilizînd în locul digitoxinei adăugate mediului de cultură, β-metildigitoxină, 12-β-hidroxilarea substratului la β-metildigoxină reprezintă singura reacție ce are loc, în cazul în care se folosește cultura celulară de *D. lanata* tulpina 291. Astăzi aceasta reprezintă o metodă de obținere prin semisinteză a β-metildigoxinei.

Lucrări de ameliorare genetică efectuate în țara noastră au condus la obținerea de soiuri care conțin pînă la 1,29 g% cardenolide totale. Cu conținutul cel mai ridicat în heterozide cardionice s-au dovedit frunzele de anul I, în vîrstă de trei luni, indiferent de epoca la care au fost recoltate.

Cercetări privind compoziția chimică a frunzelor obținute din culturi, făcute în țara noastră, au fost efectuate de Calcanđi V. și colab., 1961, Silva F. și colab., 1965, 1967 iar Creangă E. și colab. au întreprins cercetări pentru extragerea unui total glicozidic, metodă aplicată pe cale industrială (Platforma de extragere, S. C. Antibiotica Iași).

b. *Heterozide necardionice*. Dintre saponozide, care sînt identice cu cele din *D. purpurea*, predomină tigonozida. Heterozidele digitanoliche nu sînt așa numeroase ca la *D. purpurea*, sau, cel puțin, nu au fost identificate pînă în prezent decît în număr mai mic. Amintim diginina, digifoleina, lanofoleina, digipronina, purpnina. Dintre compușii sterolici identificați mai amintim stigmasterolul, campesterolul și colesterolul, împreună cu triterpenele tetraciclice, cicloartenol și 24-metilcicloartenol.

Flavonele sînt reprezentate în frunzele de *D. lanata* prin luteolina (digitoflavona), scutelarina, dinatinozida (hispidulina sau 6-metoxi-scutelarina), 3'-metoxi-dinatinozida, 5,7,4'-trihidroxi-6,3'-dimetoxi-flavona.

Compușii antrachinonici identificați sînt derivați a trei structuri principale (vezi și tabelul 67).

S-au mai pus în evidență enzime ca digilanidaza, care transformă heterozidele primare în secundare și alte enzime hidrolizante. Au mai fost identificate acetilcolina (1 mg%), colina, niacina, vit. C (105–114 mg% în primul an de vegetație și 73–93 mg% în al doilea an).

Compuși anorganici. Frunzele conțin 7–8% cenușe și microelemente cum sînt Cu, Mo, Mn, Ni, V, S, Ba și Co (0,029–0,036 mg%). Semințele conțin pînă la 0,56% cardenolide, iar saponine între 2,11–4,38%.

Reacțiile de identificare sînt identice cu cele de la *D. purpurea*.

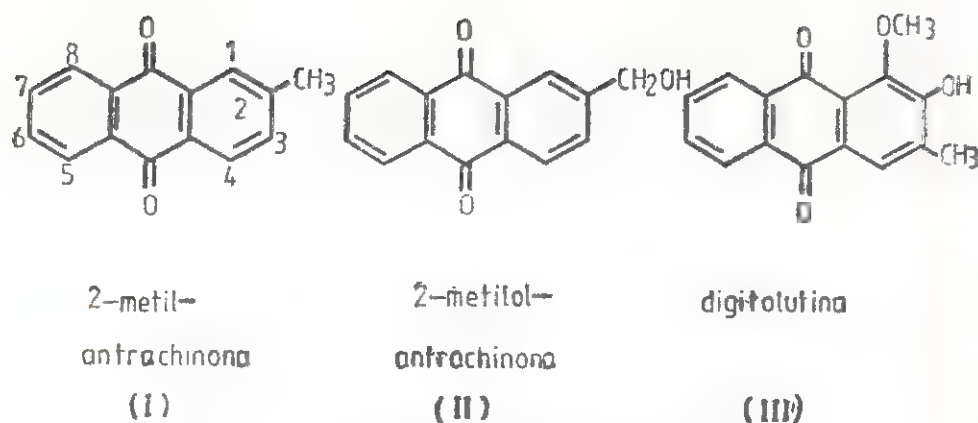


Fig. 342 — Structurile chimice ale agliconilor antrachinonici

TABELUL 67

Compuși antrachinonici din *D. lanata*

Denumirea	Structura de bază	Substituenți
—	I	1-metoxi
—	I	3-metoxi
—	I	4-metoxi
Digitolufina	I	1-metoxi-2-metil
—	I	3,4-dihidroxi
Izocrizofenol	I	1,8-dihidroxi
Pomarina	I	4,7-dihidroxi
Pomarin-7-metileter	I	4-hidroxi-7-metoxi
Digitopurpona	I	1,4,8-trihidroxi
Digitiferol	II	1,4-dihidroxi
Ferruginol	II	1 (sau 4)-hidroxi
—	III	1-desmetil
—	III	7-metoxi

Dozarea. Conform prevederilor FR ed. a X-a.
Proprietăți spectrale

TABELUL 68

Spectrele de absorbție în UV a principalelor heterozide cardiotonice din *D. lanata*

Compuși	max. $E_{1\%}^{1\text{cm}}$
Lanatozida C	230, 390, 480 (235, 295, 160 în H_2SO_4)
Desacetillanatozida C	235, 325, 390 (215, 120, 260 în H_2SO_4)
Digoxina	230, 320, 390, 490 (260, 225, 305, 210 în H_2SO_4)

Acțiune și întrebuințări. Glicozidele din *D. lanata* sînt de 3—4 ori mai active dar și mai toxice decît cele din *D. purpurea*. Această activitate mărită este valabilă numai pentru heterozidele acetilate, radicalul acetil conferindu-le această calitate. Dovada acestei calități este atestată de faptul că prin acetilarea unor glicozide cardiotonice din alte plante (exemplu k-strofantozida), acestea devin mai active. Cea mai activă dintre heterozidele din *D. lanata* este lanatozida C care se caracterizează prin timpul scurt de latență datorită, în primul rînd, capacității sale reduse de a se fixa pe serumalbumine. Absorbția intestinală este 40—50%, iar latența de 1—3 ore pe cale orală și 10—30 minute i.v.

Adesea se folosește și produsul de hidroliză al lanatozidei C, desglucolanatozida C sau acetildigoxozida, ca și derivatul dezacetat al acesteia, digoxozida (digoxina), condiționate în diverse forme farmaceutice. Digoxina din tablete se absoarbe în proporție de 60—70%, iar din soluție 80—85%. Efectul digitalic se instalează după aproximativ 15 minute de la administrare i.v. și 1—3 ore pe cale orală, ajungînd la un prag maxim de activitate în 1—3 ore, respectiv 6—7 ore, acțiune care durează 5—8 zile.

Acțiunea cardiotonică a digoxinei regresează după aproximativ 18 ore și dispăre după 5—8 zile de la administrarea pe cale orală și 3 zile pentru i.v. Eliminarea este mai rapidă la compuși acetilați, deci și pericolul de cumulare este mai mic. Acetildigoxozida are cea mai scăzută capacitate de cumulare.

În cazul în care apar fenomene toxice, datorită supradozării, ele se manifestă prin tulburări digestive, tulburări ale ritmului cardiac și uneori tulburări vizuale (imagini colorate în galben). Aceleași observații sînt valabile și pentru heterozidele acetilate.

Se administrează în insuficiență cardiacă, în fibrilație atrială, în doze de 2—4 ori mai mici decît cele prevăzute la *D. purpurea*. În orice caz, aceste doze nu pot fi stabilite decît de medicul specialist.

Industria de medicamente prepară LANATOSID C (sinonim cu Cedilanid-Sandoz și Isolanid-Richter) condiționat sub formă de drajeuri, soluție apoasă, injectabilă și picături. Sub numele de NIDACIL, se înțelege acetildigoxozida condiționată sub formă de soluție injectabilă, comprimate, picături și supozitoare. Prin hidroliză enzimatică și dezacetilarea lanatozidei C se obține produsul DIGOXIN condiționat în comprimate, soluție injectabilă și soluție buvabilă.

Dintre produsele cu glicozide cardiotonice digoxina este cea mai folosită. Sub formă de injecții i.v. se utilizează și în tratamentul ocluziilor capilarelor oculare, care pot duce la pierderea vederii temporare sau totale. În tratamentul cu cardiotonice al persoanelor care datorită disfuncției renale sînt supuse dializei, se preferă digoxina deoarece este mai ușor manevrabilă decît alte digitalice care prezintă un risc de intoxicare mai mare.

În aritmia cardiacă a gravidelor, destul de frecventă, se apelează adeseori la digoxină față de care fătul este relativ rezistent. De asemenea trecerea digoxinei în laptele mamei nu are efecte asupra sugarului.

În profilaxia artimiei paroxistice se prescrie digoxina ($2 \times 0,125$ mg/zi) în asociere cu chinidina (750—1000 mg/zi). Efectul acestei combinații este mult mai sigur decât simpla digoxină.

TABELUL 69

Alte medicamente cardiotonice administrate oral

Glicozida	Preparate	Dezavantaje	Biodisponibilitate
Digoxină (Digoxozidă) cu K^+ și Mg^{++}	LANICOR DIGACIN DIGI TROM- CARDIN NOVODIGAL SANDOLANID GLADIXOL LANITROP	Valoare medie	65—85%
Acetildigoxină Acetildigoxină cu K^+ și Mg^{++} Metildigoxină			

Bibliografie

1. RITZERT B. — M.M.W., 128 (7), 1986, 19.
2. WAGNER H. — Pharmazeutische Biologie, G. Fischer Verlag, Stuttgart, 1985.
3. RUNGE M. — Dtsch. med. Wschr., 109, 1984, 959.
4. CUCU V., BODEA C., CIOACĂ C. — Tratat de biochimie vegetală vol. IV, Plante medicinale și aromatice, Ed. Academiei R.S.R., București, 1982.
5. GRIGORESCU EM., STĂNESCU U. — Farmacogrozie vol. IV, IMF Iași, 1982.
6. DOBRESCU D. — Farmacoterapie, Ed. Medicală, București, 1981.
7. CIULEI I., SOMMER L., ISTUDOR V. — Farmacognozie, vo. I, IMF București, 1979.

9.3. Digitalis ambiguae folium

Sînt frunzele speciei indigene *Digitalis grandiflora* Mill. sin. *D. ambigua* (*Scrophulariaceae*) denumită popular deg-tăriță sau degetar, ce crește prin poieni de păduri de la cîmpie pînă în zona de munte. Portul său este mai înalt decât al speciei *D. purpurea*.

Frunzele sale sînt de formă oval lanceolată, mai late și mai mari decât cele de *D. lanata*, cu baza lată și pețiolul aripat. Marginea este dințată, nervația penată și prezintă peri pe fața inferioară.

Secțiunea transversală are o formă mult mai eliptică, epiderma feței dorsale prezentînd alături de perii glandulari bicelulari și peri tectori mai puțin numeroși ca la *D. purpurea*. Fiînd verucoși, se rup ușor datorită friabilității și de obicei se văd, pe marginea secțiunii transversale, mai mult bazele perilor care se rup în timpul manipularilor. În pulbere, majoritatea perilor tactori sînt de asemenea rupți.

Compoziția chimică a acestui produs a fost mai puțin studiată decât a celor provenite din celelalte specii tratate anterior. Au fost identificate glicozide ale digitoxigenolului, gitoxigenolului și digoxigenolului, unele din ele acetilate. De asemenea, digitanol glicozide. Frunzele mai conțin și 2% saponozide sterolice.

Acțiunea sa farmacodinamică este aceeași ca la *D. purpurea* însă cu toxicitate mai redusă, conform cercetărilor autorilor români C. Kallo, D. Gr. Constantinescu și V. Calcandi. Unii cercetători străini au găsit, în experimentări pe pisică sau porumbel, acțiuni farmacodinamice de numai 15—45% din standardul de *D. purpurea*.

Produsul este oficial în CIS din care se obțin preparate industriale eficiente.

9.4. Strophanthi semen

Sînt semințele speciilor *Strophanthus kombé* Oliv., *Strophanthus gratus* Franch. și a altor specii de *Strophanthus* (*Apocynaceae*), originare din Africa. *Strophanthus kombé* crește îndeosebi de-a lungul fluviului Zambezi, în pădurile tropicale din Africa răsăriteană, pînă în regiunea marilor lacuri. Este o liană cu frunze opuse sau verticilate, flori galbene cu petale prevăzute cu prelungiri în formă de panglică. Fructele sînt formate din două folicule divergente, lungi fiecare de 0,5 m în care se găsesc numeroase semințe păroase prevăzute cu egrete. În afară de specia amintită, genul mai cuprinde încă 40 unități sistematice, însă dintre ele au fost folosite, în scopuri medicinale, mai mult speciile *S. gratus* și *S. hispidus*.

Specia *S. gratus* este originară din Camerun și Gabon, cu tendință de extindere către Africa Orientală, pe cînd specia *S. hispidus* este, dimpotrivă, răspîdită în zonele de vest ale Africii, în Senegal, Gambia, Togo și Camerun.

Semințele diferitelor specii de *Strophanthus* au fost folosite de indigenii pahuini, din Africa răsăriteană și din zona lacurilor centrale, pentru obținerea unei otrăvi denumită „Iné”, cu ajutorul căreia otrăveau vrful săgeților de război sau de vînătoare (kombi).

Medicul Kirk, care a făcut parte din expediția lui Livingstone în Africa, în 1863, a luat probe din aceste semințe, probe pe care le păstra în același loc cu perișta de dinți. A observat că după spălarea dinților bătăile inimii se răreau, fapt ce a constituit prima indicație asupra acțiunii cardioactive a produselor de strofant. Adusă în Europa și studiată, otrava de săgeți a condus apoi la introducerea în terapeutică a produsului *Strophanthi semen*.

Obținerea produsului. Produsul utilizat în farmacie este obținut atît de la plantele spontane cît și din culturi. Deoarece fructul plantei producătoare este format dintr-o difoliculă divergentă, lungă de cca un metru, și care conține sute de semințe, se scot semințele, se curăță de egreta ce o poartă la capătul posterior, și se condiționează apoi după caz.

Caractere macroscopice. Sînt semințe oval lanceolate sau eliptic ascuțite, turtite, pe una din fețe mai bombate decât pe cealaltă față. Funiculul transformat în rafee devine vizibil sub forma unei exrescențe care por-

nește din locul de inserție al egretei sub care se găsește hilul. Egreta este formată dintr-un filament lung de cca 10 cm și care poartă la capăt un buchet de peri mătăsoși care-i ajută să plutească în aer. Semințele sînt acoperite de numeroși peri mătăsoși, culcați pe suprafața lor și îndreptați de la bază spre vîrf. Acești peri dau un aspect particular întregului produs. Au dimensiuni cuprinse între 3—5 mm lățime și 12—22 mm lungime.

Semințele de *S. kombé* sînt cele mai lungi, 19—22 mm și colorate în verde-cenușiu datorită perilor care le acoperă. Cele mai mici sînt semințele de *S. hispidus*, 10—17 mm, și au o culoare brună. Semințele de *S. gratus* sînt glabre, lipsa perilor constituind un element distinctiv. Ele au un aspect ceros cu o colorație galbenă pînă la galben-brun. Mirosul este particular iar gustul foarte amar. În interior semințele conțin două cotiledoane oval-alungite.

Caractere microscopice. Într-o secțiune transversală se poate constata că la exterior sămînța are două tegumente. Cel extern este format din celule epidermice care, în majoritate, sînt transformate în peri lignificați, culcați pe suprafața seminței. Bazele lor, ca și celelalte celule epidermice au pereții laterali îngroșați.

Sub primul tegument se află tegumentul intern, format din numeroase celule turtite sau fusiforme, cu pereții subțiri, suprapuse, alcătuiind stratul hrănitor. În continuare, în secțiune se găsește un endosperm format din celule cu pereții subțiri și apoi cele două cotiledoane. În pulberea clarificată cu cloral hidrat se pot observa fragmente din tegumentul extern ce conține celule poligonale cu pereții laterali puternic îngroșați, fragmente de peri lignificați care s-au sfărîmat în timpul pulverizării, precum și fragmente formate din celule poliedrice provenite din endosperm și din cotiledoane, care conțin picături de ulei gras și aleuronă.

Reacții histochemice. Dacă se taie pe mijloc o sămînța de *S. kombé* și pe secțiunea proaspătă se aduce o picătură de acid sulfuric 80%, țesuturile endospermului și cotiledoanelor se colorează în verde. Aceeași reacție o dau și semințele de *S. hispidus*, pe cînd cele de *S. gratus* sau alte specii dau o colorație roșie sau diferită.

Compoziție chimică. Principiile active din semințele de *Strophanthus* sînt formate din heterozide cardiotonice denumite strofantozide, sau strofantine după denumirea mai veche. Conținutul în heterozide cardiotonice poate să ajungă la 8 pînă la 10%. La baza acestor heterozide stau patru agliconi (genoli). Semințele de *S. kombé* conțin heterozide cardiotonice derivînd de la primii trei agliconi:

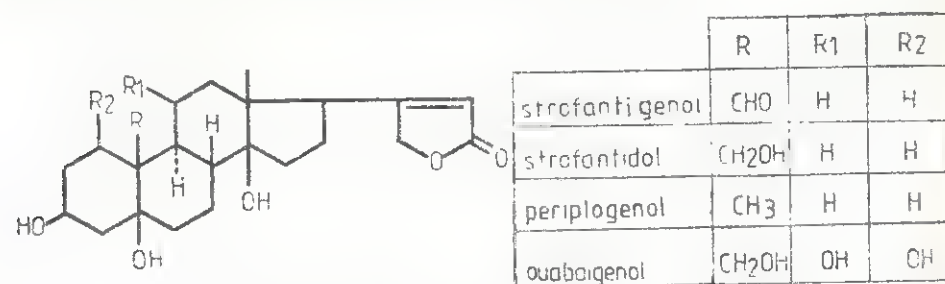


Fig. 343 — Structurile chimice ale agliconilor din semințele de strofant

a. glicozida primară este k-strofantozida-γ (k-strofantina), care prezintă la C₁₀ o aldehidă, un hidroxil la C₅ și o catenă glucidică formată dintr-o moleculă de cimaroză, una de β-glucoză și ultima din α-glucoză legată de hidroxilul de la C₃.

Dacă asupra k-strofantozidei γ acționează o α-glicozidază, ea va hidroliza legătura α-glicozidică, eliminînd molecula terminală de α-glucoză. În felul acesta se obține o glicozidă secundară cu o moleculă de glucoză mai puțin în catena glucidică, denumită k-strofantozida β. Dacă în continuare acționează o β-glicozidază, este desprinsă din catena glucidică și β-glucoza, rezultînd o glicozidă cu o singură moleculă de cimaroză denumită k-strofantozida α sau cimarozida.

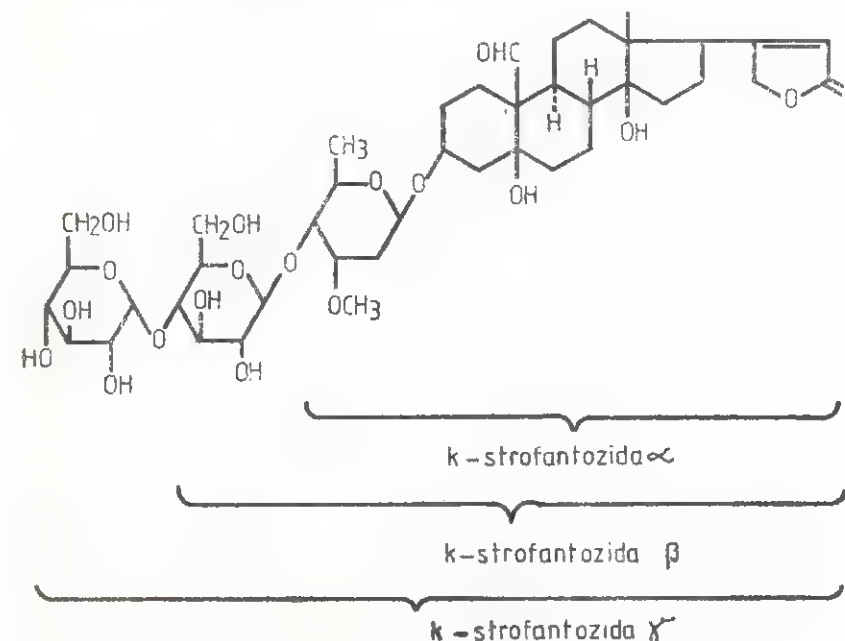


Fig. 344 — Structurile heterozidelor dominante

Prin hidroliză acidă se obțin cele trei oze (din strofantotrioza) și k-strofantigenolul. Catena glucidică a k-strofantigenolului poate fi formată însă și din alte oze. Astfel, dacă partea glucidică este formată din digitoxoză, glicozida rezultată se numește heleveticozidă iar dacă este formată din digitoxoză și glucoză, glucohelveticozida.

b. Alături de glicozidele k-strofantigenolului se mai găsesc în semințele de strofant, în cantități mai reduse, și alte glicozide cardiotonice care au ca aglicon strofantidolul. Acesta are deci patru hidroxili grefați pe molecula sa, ceea ce îi conferă o mai mare solubilitate în apă. În funcție de numărul și natura ozelor lanțului glucidic rezultă următoarele heterozide:

R—O—cimaroză : cimarol

R—O—cimaroză—glucoză : gluco-cimarol

R—O—digitoxoză : helveticozol

R—O—digitoxoză—glucoză : gluco-helveticozol.

c. În sfârșit, o a treia serie de heterozide cardiotonice, au ca aglicon periplogenolul. Acesta, spre deosebire de k-strofantigenol, are la C₁₀ un radical metil, restul structurii fiind identică cu a strofantigenolului. El stă la baza următoarelor glicozide :

R—O—cimaroză : priplocimarozida

R—O—digitaloză : emicimarozida

Pentru a sintetiza gruparea și relațiile structurale dintre principalele glicozide cardiotonice din semințele de *S. kombé* le redăm tabelul sinoptic 70.

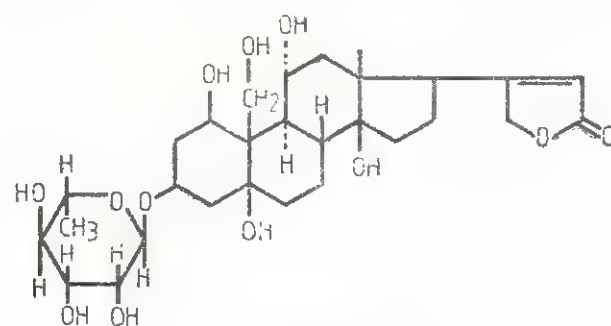
TABELUL 70

aglicon	k-strofantigenol	strofantidol	periplogigenol
C ₁₀	CHO 	CH ₂ OH 	CH
glicon			
—Ci	k-strofantozida-α	cimarol	priplocimarozida
—Gl	k-strofantozida-β	gluco-cimarol	—
—Gl	k-strofantozida-γ	—	—
—Dx	helveticozida	helveticozol	—
—Gl	gluco-helveticozida	gluco-helveticozol	—
—Dl	—	—	emicimarozida

Ci = cimaroză; Gl = glucoză; Dx = digitoxoză; Dl = digitaloză

Deoarece cimarolul prezintă calități deosebite datorită solubilității însăși a agliconului, s-a încercat obținerea sa, în cantitate mai mare, pe cale de semisinteză. Pentru aceasta s-a izolat k-strofantozida, a fost hidrolizată până la cimarozidă și apoi aceasta redusă la cimarol.

În semințele de strofant se mai găsesc și alte componente, fără acțiune cardiotonică, și în primul rând ulei gras, care poate să constituie până la 30% din conținutul lor. De asemenea, mai conțin colină, rezine, mucilag și trigonelină.



g-strofantozida

Semințele de *S. hispidus* conțin aceleași glicozide ca și *S. kombé*. La o mare parte din cimarozida existentă în acest produs, se oxidează gruparea aldehidică de la C₁₀, transformându-se în acidul corespunzător, acidul cimarilic.

Semințele de *Strophanthus gratus* conțin până la 8% heterozide cardenolidice, din care peste 90% reprezintă g-strofantozida (ouabaina sau ouabaiozida). Aceasta prin hidroliză acidă se scindează în ouabaigenol (ouabaigenină) și ramnoză. Ouabaina (g-strofantozida) a fost izolată prima dată în rădăcinile de *Acocanthera ouabaio* Cath. (*Apocynaceae*) planta originară de pe coasta Africii Orientale.

Reacții de identificare. Glicozidele cardiotonice din produs pot fi identificate prin reacția Keller—Kiliani, Bial sau Baljet, dar mai ales prin cromatografie în strat subțire, folosind ca adsorbant silicagel G. Merck (plăci activate), sistem de solvenți : acetat de etil-piridină-apă (5 : 1 : 4), iar ca revelator : 1) acid sulfuric conc. (UV); 2) reactiv Kedde (vizibil).

Proprietăți spectrale

TABELUL 71

Spectrul de absorbție în UV al g-strofantozidei

Compusul	max. λ _{nm}	(E ₁ ¹ % 1 cm)
g-strofantozida (ouabaiozida)	240, 325, 515	(450, 215, 80 în H ₂ SO ₄ 0,1 N)

Dozare. Se poate folosi metoda biologică de dozare ca pentru toate celelalte glicozide cardiotonice, prevăzută de FR ed. a IX-a. Pentru k-strofantozidă, V. Calcandi a pus la punct o metodă de dozare selectivă, care utilizează cromatografia pe hirtie.

Acțiune și întrebuințări. Glicozidele din *Strophanthus* au o toxicitate mai redusă la administrarea pe cale orală, decât la administrare pe cale injectabilă. Prezintă, de asemenea, o acțiune secundară diuretică.

Aceste glicozide având greșit pe agliconul lor un hidroxil în plus la C₅ sînt mai solubile și au acțiune mai rapidă dar de mai scurtă durată, decât cele din frunzele de digitală. Nu se cumulează în organism și astfel nu ajung la doze toxice, prin administrare repetată. Cea mai energică și rapidă acțiune o are g-strofantina (g-strofantozida sau ouabaiozida).

Injectată intravenos, strofantina este indicată în insuficiența cardiacă acută, cu astm cardiac și edem pulmonar. În colapsul cardiocirculator, ca urmare al unei insuficiențe acute a cordului stîng sau drept, în cordul pulmonar acut, în cordul pulmonar cronic cu eventuale semne de insuficiență cardiacă, strofantina este indicată în special în asociere cu diuretice. În edemul pulmonar acut cu semne de insuficiență cardiacă, se administrează intravenos 0,125—0,250 mg strofantină pe zi, ceea ce conduce la răirirea sau chiar dispariția crizelor. În infarctul miocardic, cu semne de insuficiență cardiacă dreaptă sau stîngă, strofantina se administrează

în doze mici, 0,125—0,250 mg, diluată în 10 ml ser fizologic și injectată lent, remarcându-se prin acțiunea sa rapidă, efectul bradicardizant blând și lipsă de cumulare în cord.

Tratamentul cu strofantină este la fel de indicat în angor pectoris, ca și în angina de decubit, pe când în angina de efort nu poate fi utilizat.

După alte indicații, strofantina împreună cu diuretice, poate fi asociată la terapia tiroidiană, în tratamentul mixedemului cu arterioscleroză coronariană și cu semne grave de decompensare cardiacă.

Pe cale intramusculară sau rectală, strofantina este indicată în tratamentul prelungit, înregistrându-se rareori fenomene de cumulare.

Semințele ca atare nu sînt folosite. Se prepară tinctura alcoolică sau servesc pentru extragerea heterozidelor pure. În ultimul timp tinctura nu se mai prescrie din cauza degradării heterozidelor în stomac și intestin.

Industria de medicamente prepară soluția apoasă injectabilă conținând 0,25 mg k-strofantozidă (fiola de 1 ml) sub numele de CASTROSID, indicată în urgențele cardiovasculare, ca edem pulmonar acut, insuficiență cardiacă acută. De asemenea prepară fiole de 2 ml de STROFANTINĂ (ouabaiozidă), în concentrații de 0,25 mg/ml, pentru adulți și de 0,125 mg/ml, pentru copii. Se administrează în astm cardiac și edem pulmonar acut, în insuficiență cardiacă congestivă ce apare în cursul unor boli febrile severe.

Perlingual se administrează în profilaxia infarctului miocardic. În doze mari poate produce aritmii cardiace iar în unele cazuri fibrilații ventriculare letale.

Din unele specii de *Strophanthus*, neutilizate în terapeutică, au fost izolate glicozide a căror genoli, datorită prezenței de hidroxili sau cetone la C₁₁ și C₁₂, au servit la semisinteza hormonilor corticoizi. Astfel, sarmen-tozida din *S. sarmentosus*, a fost unul din primii compuși sterolici de origine vegetală din care s-a obținut, prin semisinteză, cortizonul.

Apocynum cannabinum L. (*Apocynaceae*) este o plantă ierbacee vivace, originară din America de Nord.

Rizomii acestei specii poartă tulpini anuale cu frunze opuse, lanceolate și flori grupate, albe sau roz. Fructele sînt folicule.

Compoziție chimică. Conține heterozide cardenolidice: cimarozidă (= k-strofantozidă α), apocanozidă și cianocanozidă. A mai fost izolată apocianina, o heterozidă necardiotonică.

Acțiune și întrebuințări. Produsul are proprietăți cardiotonice, diuretice, emetocartartice și antitumorale. A fost înscris în Farmacopeea Statelor Unite fiind folosit sub formă de pulbere (0,3—0,5 g), tinctură sau extract fluid.

Bibliografie

1. GRIGORESCU E., STĂNESCU U. — *Farmacognozie* IV, IMF Iași, 1982, 163.
2. CIULEI I. și col. — *Farmacognozie* I, IMF București, 1979, 196.

9.5. *Convallariae herba*

Reprezintă partea aeriană înflorită, sau lipsită de flori, a speciei *Convallaria majalis* (*Liliaceae*) denumită popular mărgăritărel sau lăcrămioare. Când nu este însoțit de flori, produsul se reduce la frunze. *Convallaria majalis* este o plantă perenă răspîdită în zona temperată, cu un rizom orizontal, din care se dezvoltă 2—3 frunze oval-lanceolate, cu nervația paralelă și marginile întregi. Tulpina se termină cu un racem unilateral de flori albe urceolate. Crește prin locuri umbroase, pe terenuri silicioase. Se cultivă ca plantă ornamentală.

Obținerea produsului. Conform normativelor, planta ar trebui recoltată în timpul înfloririi odată cu tulpina floriferă. Deoarece florile de lăcrămioare constituie obiectul unui comerț ambulant, foarte rar se întîlnesc flori în produsul condiționat în scopuri medicinale.

După recoltare, produsul se întinde în strat subțire și se usucă, de obicei în uscătoare artificiale, la 60—105°C. În cazul în care uscarea nu se face în mod corespunzător, atît culoarea frunzelor, cît și a florilor se schimbă.

Caractere macroscopice. Tulpinile florifere de formă triedrică sînt de culoare verde închis și poartă un racem terminal, unilateral, alcătuit din 3—8 flori de culoare albă, uneori cu o nuanță ușor gălbuie. Florile cupuliforme, pe tipul trei, sînt alcătuite dintr-un perigon petaloid din șase piese cu șase stamine și un ovar super, trilocular. Frunzele întregi, sînt mai mari decît tulpina floriferă, au formă eliptică și nervația paralelă. Sînt lungi de 12—15 cm și late de 4—6 cm. La bază, atît frunzele cît și tulpinile, sînt acoperite de teci membranoase de culoare brună. Produsul vegetal este lipsit de miros iar gustul este foarte amar.

Caractere microscopice. Secțiunea transversală în frunză prezintă o structură heterogen asimetrică, cu celule palisadice dispuse paralel cu celule epidermice și perpendiculare față de nervuri. Celulele epidermice sînt de formă dreptunghiulară, alungite, cu numeroase stomate rotunde. Fascicolul libero-lemnos este colorat, protejat de un pericicl sclerificat, ansamblu ce ocupă tot spațiul dintre cele 2 epiderme. În mezofil se pot observa rafidii de oxalat de calciu și cristale aciculare mari, de obicei asociate cîte două.

Pulberea sau fragmentele de frunze clarificate și zdrobite se caracterizează prin celule epidermice mari, dreptunghiulare, stomate mici rotunde, așezate între două celule epidermice la capătul acestora, prin dispoziția palisadei față de epidermă și axul longitudinal al frunzei, rafidii și cristale aciculare de oxalat de calciu. Se mai pot întîlni elemente din floare (celule epidermice cu papile, polen fără ornamentații, endoteciu etc.).

Impurificări. Frunzele de mărgăritar pot fi confundate cu frunzele de *Polygonatum officinale*, *P. multiflorum*, *P. latifolium* etc. (pecetea lui Solomon).

Compoziția chimică. Produsul conține peste 30 heterozide cardiotonice în cantități de 0,2—0,4% (0,2—0,3% în frunze și 0,4% în flori). Cele mai importante sînt: glucoconvalozida, convalozida, convalatoxozida, glucoconvalatoxozida, convalatoxozida, cheirotoxol, desglucocheirotoxol și lokundiozida, care au la bază următorii trei agliconi: stofantigenol, strofantidol și bipindogenol.

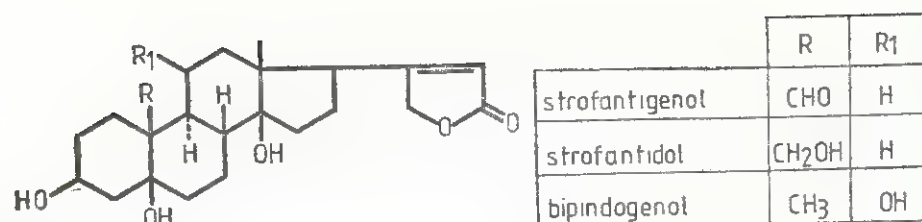


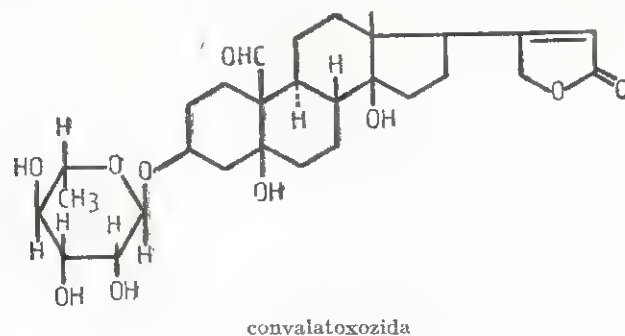
Fig. 345 — Structurile chimice ale agliconilor

Relațiile dintre structura și denumirea heterozidelor menționate sînt redată în tabelul de mai jos :

TABELUL 72

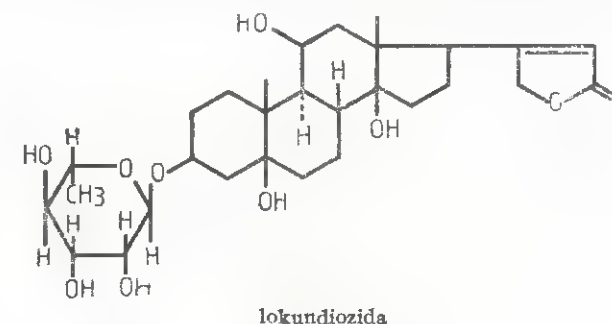
Heterozida	Agliconul	Catena glucidică
Glucoconvalozida	strofantigenol (convalatoxigenol)	ramnoză—glucoză—glucoză
Convalozida		ramnoză—glucoză
Convalatoxozida	strofantidol	ramnoză
Glucoconvalatoxolozida		ramnoză—glucoză
Convalatoxolozida (convalatoxol)		ramnoză
Cheirotoxol		gulometiloză—glucoză
Desglucocheirottoxol		
Lokundiozida	bipindogenol	ramnoză

Convalatoxozida sau convalatoxina (3 α -L-ramnozida k-strofantigenolului) care reprezintă 40—45 % din totalul heterozidic este una din cardiotonicele cele mai active. S-a constatat că este mai activă ca g-strofantina și de aproximativ cinci ori mai activă decît digitoxina. Ea are și o acțiune diuretică, se elimină repede, nu se cumulează și poate fi ușor manevrată. Din aceeași grupă, ulterior au fost izolate alte două glicozide, glucoconvalozida (glicozida primară) și convalozida (47 % din total), care diferă doar prin numărul de oze în catena glucidică, așa cum rezultă din tabelul de mai sus.



A doua grupă o reprezintă glicozidele strofantidolului și anume glucoconvalatoxolozida și convalatoxolozida denumit inițial convalatoxol (20 % din total), cheirottoxolul și desglucocheirottoxol. Neoconvalatoxolozida este un izomer al glucoconvalatoxolozidei (L. Bacivarov, N. F. Komisarenko, 1977).

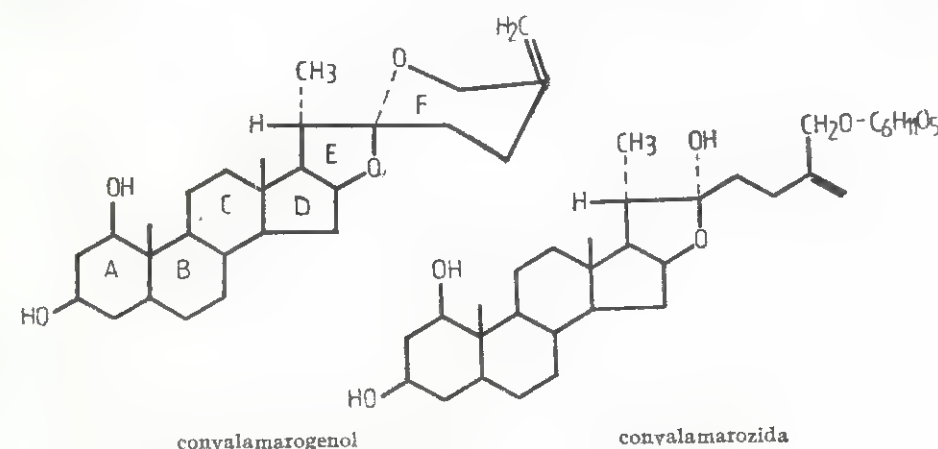
Prin cercetări mai recente s-a stabilit că alături de convalatoxozidă se află, tot ca glicozidă principală în frunzele și florile de lăcrămioare, lokundiozida care este 3 α -L-ramnozida bipindogenolului. Acesta a fost identificat mai întâi, în semințele de *Strophanthus sarmentosus*. Lucrînd pe



probele recoltate din toată Europa, inclusiv din țara noastră, M. Wichtl (1967) a pus în evidență această heterozidă, uneori mai bine reprezentată cantitativ decît convalatoxozida.

Este de menționat că heterozidele acestui produs diferă de zona geografică unde crește planta. Produsul provenit de la plantele din Europa de vest și nord-vest conțin în principal convalatoxină. Plantele ce cresc în Europa centrală dau un produs ce conține convalatoxină și lokundiozidă iar cele din Europa de est, convalatoxină și convalozidă.

Din grupa necardiotonicelor a fost identificată o saponină, convalarozida, existentă în frunze și părțile subterane, cu proprietăți purgative. Agliconul său, convalamarogenolul (convalamarogenina), are structura următoare:



Convalamarozida este un covalamarogenol cu ciclul F deschis (fără structură spirostanică) și al cărui metilol format în catena laterală este glicozidat. De curind au mai fost identificați și alți agliconi: convalagenolul A și convalagenolul B.

În inflorescențe și frunze au fost identificate și o serie de flavonozide (A. Elbanowska, 1973): cvercitol-3-galacto-ramnozida, cvercitol-3-galacto-ramno-4'-arabinozida, izoramnetol-3-galacto-ramnozida, izoramnetol-3-galactoramno-4'-ramnozida.

Acțiune și întrebuințări. În terapia din țara noastră produsul *Convallariae herba* nu este prea des utilizat, deși are calitatea de a acționa rapid fără să se cumuleze. Posedă, totodată o acțiune, de dilatare a vaselor coronare. Se administrează sub formă de extract sau tinctură, care se absorb bine. Cea mai activă formă s-a dovedit sucul obținut din presarea produsului proaspăt, cu un conținut de 60% principii active, care are o acțiune de două ori mai intensă decât a extractului.

Principalele indicații ale preparatelor de *Convallaria*, inclusiv convalatoxozida (convalatoxina) sînt în tratamentul insuficienței cardiace, de gravitate medie sau ridicată, a tulburărilor nervoase cardiace, leziunilor cardiace, insuficienței aortice și mitrale, infarctului miocardic și scleroza coronariană. Poate cea mai importantă utilizare este cea din tratamentele interdigitalice. Se administrează și în cazurile de hipersensibilitate față de digitalice.

Rizomii și rădăcinile de lăcrămioare, *Convallariae rhizoma* sînt folosite pentru aceleași scopuri ca și frunzele, mai ales în SUA. Sînt mai puțin active însă decât partea aeriană.

Bibliografie

GRIGORESCU EM., CIULEI I., STĂNESCU U. — Index fitoterapeutic, Ed. Medicală București, 1986, 63.

9.6. Adonidis herba

Produsul este constituit din părțile aeriene înflorite ale speciei *Adonis vernalis* L. (*Ranunculaceae*), denumită popular rușcuță de primăvară, plantă perenă, comună prin fînețe și pășuni uscate, în Europa centrală și de sud-est, precum și în Asia de vest. La noi este răspîdită mai ales în Transilvania, în zona Cluj-Napoca.

Din rizomul scurt se dezvoltă tulpinile florifere și sterile, înalte pînă la 50 cm. Frunzele sînt penat-sectate cu lacinii lineare, florile solitare în vârful tulpinilor sînt galbene aurii, strălucitoare iar fructele achene grupate.

Obținerea produsului. Recoltarea se face de la începutul înfloririi și pînă la scuturarea fructelor; totuși produsul cu flori este mai estimat. Cînd florile s-au deschis complet se taie toată partea aeriană, de deasupra

frunzelor solzoase. Uscarea se face imediat, la umbră, sau pe cale artificială, la 50—60°C, pentru a se evita hidroliza principiilor active. De foarte multe ori se usucă în buchete atîrnate la grinzile podurilor.

Caractere macroscopice. Produsul este format din tulpini fertile, cilindrice, simple sau ramificate cu frunzele alterne, sesile și glabre de formă palmat sectată cu 5 lobi, doi inferiori mai scurți și trei superiori, aproape egali. Lobii inferiori sînt penat sectați iar cei superiori bipenat sectați, în segmente înguste, filiforme, acuminate. Florile de culoare galbenă sînt mari și solitare, terminale și regulate. Ele au un diametru de aproximativ 3,5 cm. În produsul uscat, de obicei, petalele sînt decolorate. Caliciul de culoare verde este format din 5 sepale păroase, ovate, cu dinți rari. Corola este alcătuită din 19—20 petale libere, de formă oval alungită. Androceul este format din numeroase stamine situate la baza receptacolului. Fructul globulos este format din receptacol pe care sînt dispuse numeroase achene cenușiu-verzui, prevăzute cu un rostru recurbat (restul stilului).

Mirosul produsului lipsește, iar gustul este amar.

Caractere microscopice. În pulbere sau preparatul zdrobit și clarificat se pot observa fragmente clorofilene cilindrice, provenite din laciniiile frunzelor, cu celule epidermice alungite ai căror pereți sînt puternic onduțați și au cuticula pliată. La vârful laciniiilor, pe epiderma superioară, se găsește o stomată acviferă. Celulele epidermice de pe tulpini sînt mai lungi și prezintă aceleași caractere. Pe frunze se pot întîlni rari peri tectori, unicelulari, simpli. Dintre elementele caracteristice florilor se întîlnesc celule epidermice, grăunțe de polen fără ornamentații, endoteciu etc. Din fructe sînt caracteristice fragmentele de endocarp cu îngroșări moniliforme.

Compoziția chimică. *Adonidis herba* conține 0,25% heterozide cardiotonice: adonitoxozida, acetyl-adonitoxozida, cimarozida, k-strofantozida-β, vernadiginozida, adonitoxol, care au ca bază agliconii de mai jos. Adonitoxozida (adonitoxina), glicozida principală care reprezintă cca 15—20% din total, este ramnozida adonitoxigenolului, un izomer al k-strofantigenolului de care se deosebește prin prezența unei grupări hidroxilice la

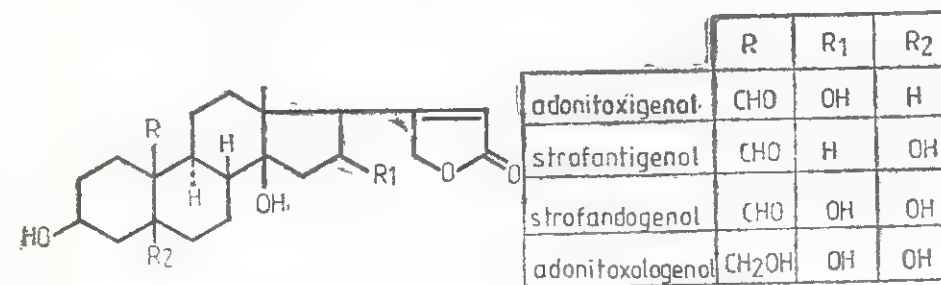
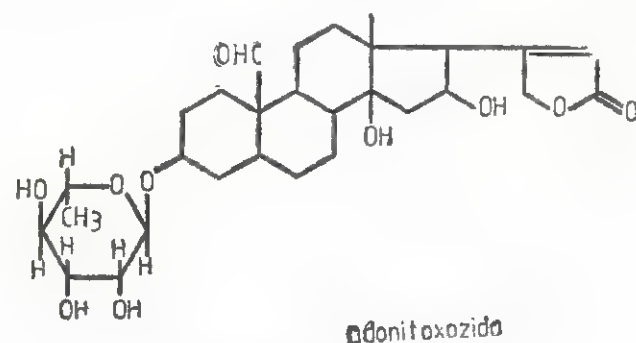


Fig. 346 — Structurile chimice ale agliconilor

C₁₆ în loc de C₅. Adonitoxigenolul se mai găsește glicozidat cu o ramnoză acetalată rezultînd acetyl-adonitoxozida [3-adonitoxigenol-(2-acetyl)-ramnozida].

Dintre glicozidele cu aglicon k-strofantigenolic s-au izolat cimarozida (cimarina) și k-strofantozida-β identice cu cele din semințele de *Strophanthus kombé*, prima reprezentând 5–6% iar a doua 7,5–10% din totalul glicozidic. O altă glicozidă denumită vernadigenozida (3β-D-diginozida



121. adonitoxozida (adonitoxina)

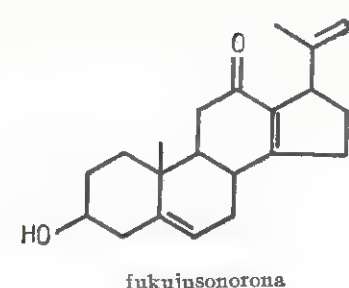
strofantogenolului) a fost izolată de Polakova A. și Cekan Z. (1965). Un produs de reducere al adonitoxigenolului este adonitoxologenolul, care sub forma combinației glicozidice cu ramnoza, poartă denumirea de adonitoxol. În concluzie heterozidele din *Adonidis herba* sînt prezentate în tabelul 73.

TABELUL 73

Heterozida	Agliconul	Partea glucidică
Adonitoxozida Acetiladonitoxozida	adonitoxigenol	ramnoză ramnoză (ac.)
Cimarozida (k-strofantozida α) k-strofantozida β	strofantigenol	cimaroză cimaroză—glucoză
Vernadigenozida	strofantogenol	diginoză
Adonitoxol	adonitoxologenol	ramnoza

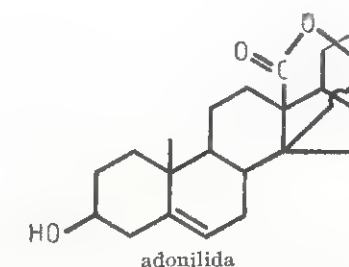
În afară de heterozidele cardiotonice, produsul conține și o altă serie de steroide sub formă glicozidată, derivați ai pregnanului: fukujusona, lineola, izolineolona, 12-benzoil (120)-lineolona și 12-nicotinoil(120)-lineolona.

Un derivat de 18-norpregan este fukujusonorona. În sfîrșit, un



fukujusonorona

compus interesant din aceeași serie îl constituie adonilida.



adonilida

Printre substanțele care contribuie la acțiunea cardiotonică a produsului, potențînd calitățile sale diuretice, sînt și flavonele, determinate de Hörhammer (1961) ca adonivernita sau 8-hexitil-luteolin-monoxilozida. Se mai pot cita și alte substanțe, făcînd parte din compoziția chimică a rușcuței, dar fără acțiune terapeutică: timina, asparagina, colina, acidul aconitic, un fitosterol, 2,6-dimetoxibenzochinona, pentatriacontan, rezine etc. Mai interesante sînt implicațiile posibile ale alcaloidului adonidina.

Reacțiile de identificare sînt identice cu cele de la *Strophanthus*.

Acțiune și întrebuințări. Acțiunea cardiotonică a speciei *Adonis vernalis* a fost semnalată după descoperirea digitoxinei. Preparatele din acest produs au acțiune similară digitalicelor, dar sînt mai puțin toxice. Glicozidele fiind înrudite structural cu k-strofantozidele au acțiune mai rapidă și nu se cumulează. Datorită prezenței flavonelor preparatele extractive au și acțiune diuretică. Formele obținute din *Adonis vernalis* se administrează în pauzele digitalice, sub formă de pulberi, infuzie, tinctură și extract.

Extractele mai prezintă proprietăți coronarodilatatoare și sedative. Ele sînt recomandate în angina pectorală, sindrom vegetativ, hipertireoză precum și la persoanele care sînt refractare la terapia cu produse de digitală și strofant.

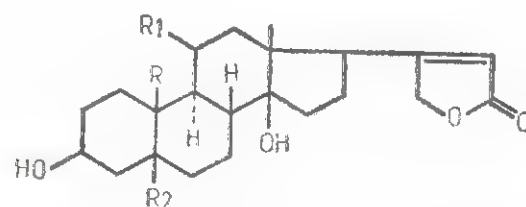
Bibliografie

1. WAGNER H. — Pharmazeutische Biologie, G. Fischer Verlag, Stuttgart, 1985.
2. TRUSCHER E. — Pharmakognosie, Akademie Verlag, Berlin, 1978.

9.7. Erysimi herba

Nu reprezintă un produs prea bine definit. În terapeutică unor țări produsul s-a impus în medicația cardiacă, însă în fiecare parte sînt utilizate, de fapt, alte specii de *Erysimum*. Cele mai mult folosite sînt speciile *E. canescens*, *E. cheiranthoides*, *E. wittmani* etc. Aceste specii aparțin familiei *Cruciferae* și popular sînt denumite, global, mixandre.

Din punct de vedere macroscopic și microscopic se încadrează în caracterele generale ale familiei *Cruciferae*, cunoscută de fapt prin marea sa omogenitate.



	R	R ₁	R ₂
strofantigenol	CHO	H	OH
canescegenol	CHO	OH	H
strofantidol	CH ₂ OH	H	OH
desoxistrofantidol	CH ₂ OH	H	H

Fig. 347 — Structurile chimice ale agliconilor cardiotonici din *Erysimum species*

TABELUL 74

Heterozide cardiotonice din specii de *Erysimum*

Denumirea	Agliconul	Parte glucidică
Erizimozida Ericanozida Eriscenozida Cheirotozozida Desglucocheirotozozida	strofantigenol strofantigenol strofantigenol strofantigenol strofantigenol	digitoxoză—glucoză desoxi-2-celobioză galactoză—glucoză gulometiloză—glucoză gulometiloză xiloză—digitoxoză
Glucocanesceina Canesceina	canescegenol canescegenol	gulometiloză—glucoză gulometiloză
Ericrozol	strofantidol	digitoxoză—xiloză
Ericordina Desglucoericordina	5-desoxistrofantidol 5-desoxistrofantidol	desoxi-6-glucroză—glucoză desoxi-6-glucroză

Din *E. canescens* s-a izolat erizimozida, care este gluco-digitoxozida strofantigenolului, de asemenea ericanozida cu structura β -D-desoxi-2-celobiozida strofantigenolului și eriscenozida, respectiv galactozido-glucozida k-strofantigenolului. Un alt aglicon (5-desoxi-11-hidroxi-strofantigenolul) canescegenolul, stă la baza a două glicozide și anume gulometilozida și gluco-gulometilozida canescegenolului.

Din *E. cheiranthoides* au mai fost izolate o serie de heterozide ale strofantigenolului și ale produșilor săi de reducere. G. Herman și A. Gheorghiu studiind specia *E. transilvanicum* din țara noastră au pus în evidență, de asemenea, glicozide cardiotonice de tip strofantic.

Întrebuințări. Se utilizează în CIS la obținerea unui preparat industrial denumit „Erysimi”. Se administrează în pauzele digitale.

9.8. Periplocae cortex

Sînt scoarțele de pe tulpinile lianei *Periploca graeca* L. (*Asclepiadaceae*), învîrtitoare. *P. graeca* este un arbust-liană, care crește în Rusia prin pădurile și tufișurile de pe malurile rîurilor din Caucazul de nord și sud. La noi această specie crește în pădurile din lunca Dunării și în Delta — pădurea Letea.

Frunzele opuse, oval alungite sînt cordate la bază și acuminate. Florile verzi cafenii pe partea inferioară și cafenii violet pe cea superioară sînt dispuse în semiumbele rare. Fiecare este pentameră avînd caracteristicile asclepiadaceelor. Fructul este o difoliculă prevăzută cu o egretă nepedicilată lungă de 2 cm.

Obținerea produsului. Recoltarea ramurilor subțiri și a scoarței se face în timpul înfloririi. Se stabilizează cu vapori de alcool.

Caractere macroscopice. Scoarța se prezintă sub formă de fragmente îndoite în formă de jgheab. Fața internă netedă este striată longitudinal. Fața externă, uneori brăzdată, este de culoare mai închisă ca cea internă. Are miros plăcut aromat și gust amar.

Caractere microscopice. Din punct de vedere anatomic structura tulpinei se caracterizează printr-un liber intern anormal de origină perimedulară. În scoarța internă se găsesc numeroase laticifere. În scoarța externă numărul acestora este mult mai mic. Cristalele de oxalat de calciu se întîlnesc în numeroase celule ale țesutului conjunctiv. Forma acestora este aparte fiind alcătuite din 2 mici trunchiuri de piramidă unite prin bazele lor.

Compoziția chimică. *Periplocae cortex* conține glicozide cardiotonice ca: periplocina, periplocimarina, glucocimarozida și respectiv cimarozida periplocigenolului. La noi studii detaliate asupra compoziției chimice au fost făcute de Herman G. (1934). Acelaș autor izolează și identifică un compus odorant, 2-hidroxi-4-metoxi-benzaldehida.

Acțiune și întrebuințări. Produsul are acțiune cardi tonică de tip strofantic. Heterozidele în stare pură se folosesc ca tonic cardiac în injecții subcutanate. Tinctura se prepară din *Periplocae stipes*.

9.9. Nerii folium

Reprezintă frunzele speciei *Nerium oleander* L. (Apocynaceae) leandru, oleandru înalt de 5—6 metri, originar din Iran, spontan în sudul Franței și pe litoralul algerian al mării Mediterane. La noi se cultivă mult ca plantă ornamentală. Florile sale plăcut mirositoare sînt albe sau alb roșietice. Întreaga plantă conține un latex foarte amar și toxic.

Caractere macroscopice. Frunzele, uneori opuse sau de obicei verticilate cîte trei, sînt tari, aspre, coriace, scurt pețiolate, lungi de 12 cm și late de 2 cm, de culoare verde închis pe partea superioară și mai deschis pe cea inferioară. Nervura principală, foarte proeminentă pe fața inferioară, este de culoare alb gălbuie. Produsul este lipsit de miros, gustul este însă foarte amar.

Caractere microscopice. Frunza are o structură heterogen asimetrică. Epidermele sînt întovărășite de cîte o hipodermă alcătuită din 2—3 straturi de celule. Sub hipodermă superioară se găsește un țesut palisadic. În țesutul lacunar situat sub hipodermă inferioară se găsesc cripte stomatifere, cu numeroși peri tectori unicelulari.

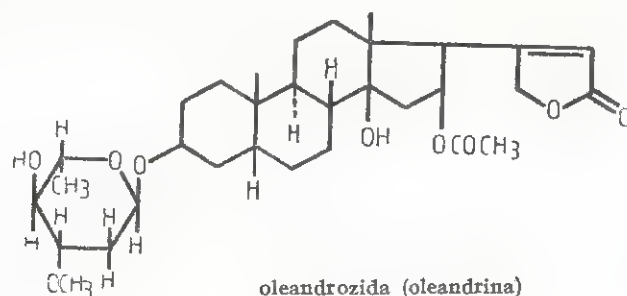
Compoziția chimică. Conține 1—2% glicozide cardiotonice structural înrudite cu cele din *Digitalis* cuprinse în tabelul 75

Glicezidele izolate din *Nerii folium*

TABELUL 75

Denumirea glicozidei	Agliconul
Oleandrina (oleandrozida)	Oleandrigenol (16-acetil-gitoxigenol)
Adinerina	Adinerigenol (8, 14-epoxi-digitoxigenol)
Neriantina	genol fără OH la C ₁₄
Odorobiozida A	Digitoxigenol
Odorobiozida G	Digitoxigenol
Odorobiozida H	Uzarigenol
Odorobiozida K	Uzarigenol
Nerigozida	Oleandrigenol
Desacetil-nerigozida	Oleandrigenol
16-Anhidro-desacetilnerigozida	Oleandrigenol
Neritalozida	Oleandrigenol
Nerifolina	Digitoxigenol

Dintre acestea numai oleandrozida și odorozida sînt cardiotonice. Produsul mai conține: flavone, tanin, compuși triterpenici, rezine.

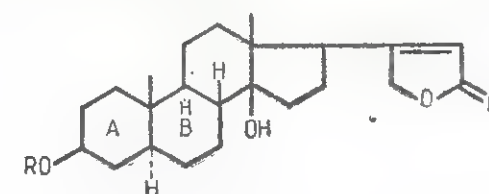


Acțiune și întrebuințări. În general au aceeași acțiune ca glicozidele digitalice, dar de intensitate mai mică, fără să se cumuleze. Produsul este folosit ca diuretic și cardiotonic, sub formă de pulbere și extract fluid în doză de 0,05—0,50 g. Se întrebuințează pentru extragerea oleandrozidei (aceiași posologie cu digitoxozida), indicată în tratamentul aritmiilor și în forme ușoare de insuficiențe cardiace de origină vulvulară sau miocardică. Extern se folosește ca parazitoid și raticid sub formă de pulbere.

9.10. Uzarae radix

Sînt rădăcinile speciei *Xysmalobium undulatum* (L.) Ait.f. (Asclepiadaceae) originară din Africa de Sud.

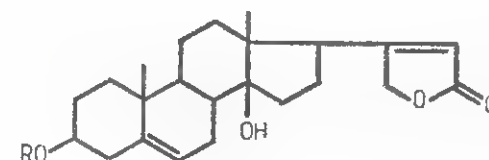
Din rădăcinile acestui arbore au fost izolate glicozide cardenolice ca uzarina, uzarozida, urezina și xismalorina. Genolii principali ai acestor heterozide sînt uzarigenolul și xismalogenolul.



uzarigenol R=H

uzarina R=gluc - gluc

uzarozida R=gluc - gluc - gluc



xismalogenol R=H

xismalorina R=gluc - gluc

Fig. 348 — Structurile agliconilor și heterozidelor din *Uzara radix*

Uzarigenolul diferă de digitoxigenol (digitoxigenină) doar prin sudarea în poziția trans a ciclului A față de B. Xismalogenolul este 5—6-dehidrodigitoxigenol.

Datorită acestor deosebiri, heterozidele din rădăcinile de uzara au o acțiune cardiotonică de 100 de ori mai slabă decât a celor din semințele de strofant. În plus prezintă o acțiune antispastică și de inhibare a motilității intestinale și uterine. Datorită acestei acțiuni, preparatele din uzara sînt recomandate în tratamentul diareelor, dismenoreei și în enurezis nocturn.

Bibliografie

1. WAGNER H. — Pharmazeutische Biologie, G. Fischer Verlag, Stuttgart, 1985.

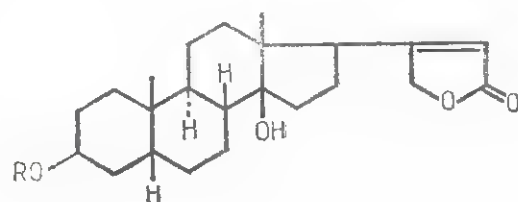
9.11. Evonymi cortex

Sînt scoarțele rădăcinilor speciilor de *Evonymus europaea* L. și *E. verrucosa* Scop. (*Celastraceae*) răspîndite în Europa și în flora țării noastre.

E. europaea denumită popular lemnul cînelui sau salbă moale, este un arbust de 2—4 m, cu ramurile cvadrangulare, verzi, cu frunze opuse, pețiolate cu limbul lanceolat, dințat pe margini. Florile de un verde deschis sînt reunite în umbel. Fructele sînt capsule cărnoase, roșietice ce conțin 4—5 semințe portocalii.

E. verrucosa (salbă rîioasă) este un arbust cu ramuri verzui, acoperite cu numeroase verucozități de culoare brună închisă.

Compoziție chimică. Scoarțele conțin glicozide cardiotonice de tip digitalic, evatrozida și evatromonozida, prima fiind glucoarabinozida, iar a doua, arabinozida digitoxigenolului. Frunzele conțin de asemenea heterozide cardiotonice.



digitoxigenol R = H
evatrozida R = gluc-arabinoza
evatromonozida R = arabinoza

Fig. 349 — Structurile chimice ale heterozidelor

Acțiune și întrebuințări. Pe lângă acțiunea digitalică, preparatele din scoarțele rădăcinilor celor două specii menționate sînt folosite și datorită calităților coleretic-colagoge și laxative.

În medicina populară mai sînt utilizate și ca vomitive sau insecticide capilare.

În SUA se mai folosesc și scoarțele recoltate de pe rădăcinile speciei *E. atropurpureus*, datorită proprietăților purgative și colagoge, sub formă de extract. De asemeni, se extrage din aceste scoarțe evonimozida. Sub această formă, de extract sau evonimozidă, se găsesc condiționate în numeroase specialități farmaceutice.

Bibliografie

1. GRIGORESCU E., CIULEI I., URSULA STĂNESCU — Index fitoterapeutic, Ed. Medicală, București, 1986.

9.12. Thevetiae folium

Sînt frunzele speciei *Thevetia neriifolia* (*Apocynaceae*), originară din vestul Indiei și America de Sud.

Compoziția chimică. Conține glicozide ale digitoxigenolului și canogenolului, trecute în tabelul de mai jos.

TABELUL 76

Heterozidele din frunzele de *Thevetia*

Denumirea	Aglicon
Tevetina	Digitoxigenol
Tevetina A	Canogenol
Peruvozida	Canogenol
Ruvozida	Canogenol
Teveneriina	Canogenol
Cerberozida (Tevetina B)	Digitoxigenol
Tevetiozida	Digitoxigenol
Acetil-neriifolina	Digitoxigenol

Glicozida principală, tevetina, poate suferi o serie de degradări (după Fiser), ceea ce evidențiază clar structura sa (fig. 350).

Acțiune și întrebuințări. Acțiunea farmacodinamică a peruvozidei este asemănătoare, dar mult mai slabă decât a digitoxinei și strofantinei; ca atare, trebuie administrată în doze mai mari. Cumularea pe fibra miocardului este mai redusă pentru peruvozidă decât cea cunoscută la digitalice și este cam de același ordin de mărime cu a k-strofantozidei. Un avantaj în plus, față de strofantină este buna resorbție a peruvozidei la nivel gastro-intestinal, ceea ce permite condiționarea sa atît sub forma unor preparate ce se administrează per os, cît și pe cale injectabilă, de preferință, i.v.

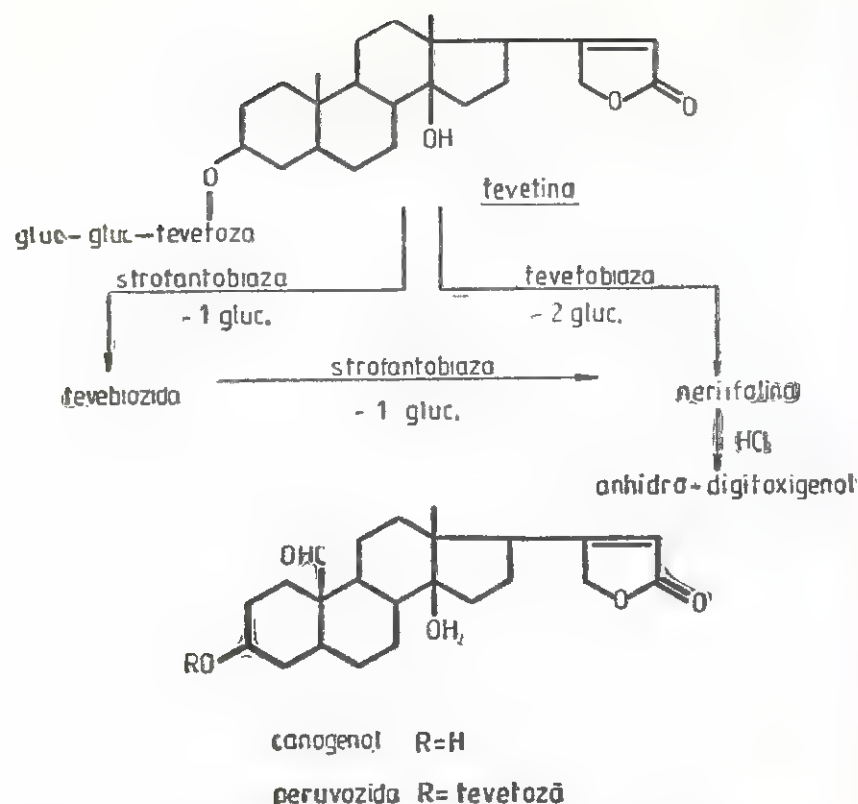


Fig. 350 — Degradarea tevetinei după Fiser; structura chimică a peruvosidei

Ca acțiuni secundare nedorite, care se manifestă atât la administrare orală cât și la injectare i.v., menționăm apariția frecventă a diareei, însoțită deseori de colici.

9.13. *Scillae bulbos*

Sînt scuamele mediane ale bulbului speciei *Scilla maritima* L. sin. cu *Urginea scilla* Steinh. var. *alba* (Liliaceae), ceapă de mare. Specia crește pe coastele nisipoase ale Mării Mediterane (Spania, Franța, Algeria, Maroc, Italia, Grecia, Sicilia, Cipru, Asia Mică).

Scilla maritima este o plantă perenă, care are un bulb mare la nivelul solului, parțial acoperit, cu un diametru de 15—30 cm și greutatea de 3—8 kg. Frunzele sînt alungit-lanceolate întregi, cărnoase, tulpina se termină cu un racem de flori alb-verzui iar fructul este o capsulă. Produsul a fost întrebuințat din timpuri foarte vechi, de egipteni și greci, ca remediu în hidropizie, datorită proprietăților sale diuretice. Acțiunea asupra inimii a fost semnalată însă abia în 1780.

Obținerea produsului. Recoltarea se face toamna cînd bulbul este bine dezvoltat, după care se îndepărtează scuamele externe, uscate și colorate ca și mugurele central. Scuamele (tunicile) rămase se taie în bucăți înguste și se usucă la soare sau într-un curent de aer cald la max. 60°C. Uneori, pentru conservarea principiilor active, se supune mai întîi stabilizării.

Caractere macroscopice. Se prezintă sub formă de benzi sau fragmente turtite, cu cîte o muchie ascutită pe una sau pe ambele fețe, străbătute de striuri fine sau zbîrcituri longitudinale. Sînt drepte sau recurbate. Au o consistență dură, cornoasă, sînt flexibile și translucide. Lăsate în aer, în prezența umidității devin higroscopice.

Majoritatea fragmentelor sînt lungi de 4—5 cm și groase de 3—4 mm. Culoarea este alb-gălbuie, mirosul lipsește, iar gustul este amar și neplăcut.

Caractere microscopice. Într-o secțiune transversală, se pot observa, între cele două epiderme alcătuite din celule ușor cutinizate și cu stomate rare, un mezofil omogen format din celule parenchimatice cu contur destul de neregulat. În celulele acestui parenchim se găsesc rafidii de oxalat de calciu, foarte mari, ale căror cristale pot ajunge pînă la lungimea de 1 mm. Din loc în loc, sînt prezente fascicule conducătoare colaterale.

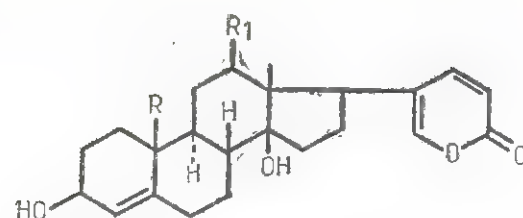
Pulberea, de culoare alb gălbuie, este aspră la pipăit și foarte higroscopică. Într-un preparat clarificat cu cloral hidrat se pot observa la microscop rafidii mari de oxalat de calciu, fragmente de țesut epidermic, vase spiralete și celule mari cu mucilagii.

Compoziția chimică. Scuamele de *Scilla maritima* conțin 0,2—0,4% heterozide cardiotonice, de tip bufadienolidic.

Studiul compoziției chimice și a structurii componentilor izolați din *Scilla*, a fost făcut de Stoll și col. (1933, 1952). Heterozidele izolate din acest produs au la bază agliconul redat în fig. 351.

Glicozidele cele mai active au ca agliconi scilarigenolul A și scilicglaucogenolul.

Heterozida primară din *Scillae bulbos* este glucoscilarenul A, care prin hidroliză enzimatică, în prezența scilarenazei, ca urmare a pierderii unei molecule de glucoză, conduce la o glicozidă intermediară, scilarenul A. Aceasta, prin pierderea moleculei de glucoză din catena glucidică, trece în proscilarigenol A. Dacă și această glicozidă pierde singura moleculă de oză, ramnoza, se ajunge la aglicon, care este scilarigenolul A. Rezultă deci că partea glucidică a glicozidei primare este alcătuită din o moleculă de ramnoză și două molecule de β -glucoză. Dacă scilarenul A este supus unei hidrolize acide, alături de glucoză și ramnoză se obține ca aglicon anhidroscilarigenolul, denumit și scilaridol A. Stoll și colaboratorii au

Glicozidele cardiotonice din *Scillae bulbos*

	R	R ₁
scilarigenol A	CH ₃	H
sciliglaucogenol	CHO	H
sciliglaucogen 19-01	CH ₂ OH	H
scilifeogenol	CH ₃	OH

Fig. 351 — Structurile chimice ale agliconilor

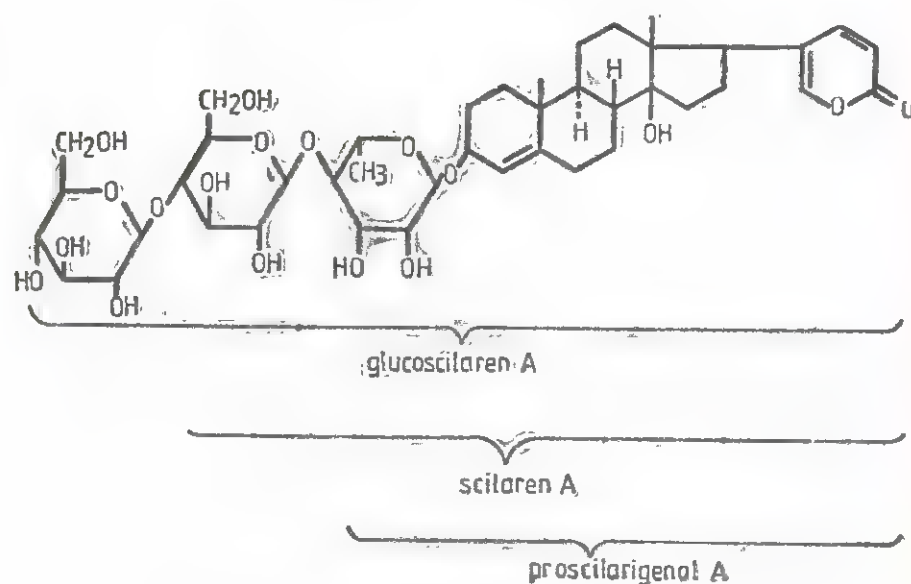


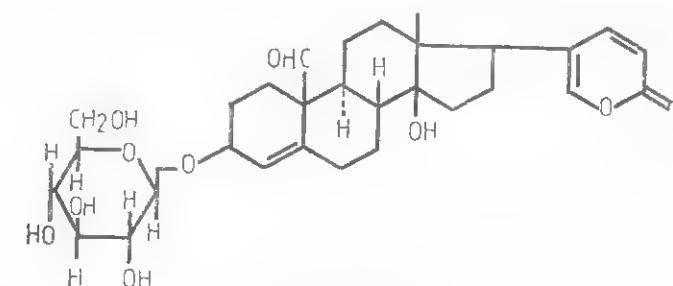
Fig. 352 — Structurile heterozidelor dominante

extras și identificat și alte heterozide cardiotonice din acest produs, pe care le-au clasificat după colorația spoturilor cu reacția Liebermann pe cromatograme.

În tabelul 77 sînt redată denumirile glicozidelor izolate din *Scillae bulbos*, colorația și componența părții glucidice (G. Baumgarten, W. Förster, 1963).

Denumirea glicozidei	Reacția Liebermann (colorația)	Partea glucidică
Glucosylaren A	verde	ramnoză—glucoză—glucoză
Scilaren A	verde	ramnoză—glucoză
Proscilarigenol A	verde	ramnoză
Glucosylifeozida	roșu arămiu	ramnoză—glucoză
Scilifeozida	roșu arămiu	ramnoză
Sciliglaucozida (scilaren F)	albastru verde	glucoză
Scilucianozida	albastru închis	glucoză
Sciliceozida	albastru	glucoză
Sciliazurozida	albastru închis	nedeterminat
Scilicriptozida	incolor	nedeterminat

În produsul uscat predomină scilarenul A, reprezentînd 40–60%, urmat de proscilaren A cu 8–13% și sciliglaucozida circa 10% din



125. sciliglaucozida

totalul glicozidic. În afară de derivații scilarigenolului A, celelalte heterozide constituie scilarenul B.

Pe lîngă heterozidele cardiotonice, produsul conține polifructozani ca sinistrinele A și B (asemănătoare inulinei și triticinei), mucilag (4–10%), tanin, flavone, acid chelidonic, ulei gras, β -sitosterol, colesterol, campesterol și stigmasterol.

Identificare. Pentru identificarea cromatografică pe strat subțire se folosește silicagel G Merck (plăci activate), ca sistem de solvenți: metil-etilcetonă—toluen—metanol—acid acetic (80:10:6,5:2), iar pentru revelare, pulverizare cu o soluție de triclorură de stibiu (lumină naturală și UV).

Dozarea. Se utilizează de obicei metode colorimetrice bazate pe reacția Liebermann. Sînt necesare cantități de principii active în jur de 0,2 mg și care la 40 minute după efectuarea reacției de culoare (verde la albastru), se pot supune colorimetrării. Produsul a fost oficializat în ediția a VIII-a a farmacopeei.

Acțiune și întrebuințări. Pe lângă proprietățile cardiotonice, *Scilla* prezintă și o acțiune electivă asupra epiteliului renal. Din acest punct de vedere, preparatele de *Scilla* sînt diuretice mai bune decît produsele din *Digitalis folium*, deși nu toți autorii sînt de aceeași părere. Cea mai activă dintre glicozidele cardiotonice din *Scilla* s-a dovedit a fi scilglaucosida, care se găsește însă în cantitate mică.

Avînd o activitate mai slabă decît a digitalei, este mai constantă și mai bine tolerată, în plus se poate administra în cazuri de tahicardie, cînd digitala este ineficace sau acționează insuficient.

Preparatele din *Scilla* sînt indicate în formele ușoare de insuficiență musculară cardiacă, mai ales la bătrîni, dar și în cazul unor insuficiențe ce se manifestă după o boală infecțioasă acută, gripă sau pneumonie. În afara acțiunii cardiotonice, *Scilla* mai prezintă și un efect cardiosedativ.

Proscilaridina acționează foarte rapid, putînd fi comparată, din acest punct de vedere, cu strofantina; se acumulează puțin, crește diureza, este bine tolerată. Pe cale orală se resorbe numai 25% iar durata acțiunii este de două zile. Recent s-au obținut derivați de semisinteză ai proscilaridinei (proscilarigenol A) și anume proscilaridin-4'-metil-eterul (preparatul comercial CLIFT), care s-a dovedit a avea o resorbție enterală de 80—90% iar biodisponibilitatea de 60—70%. În plus preparatul CLIFT poate fi prescris fără rezerve bolnavilor cu insuficiențe renale grave, pînă la anurie.

După Giacalone (1952), heterozidele din *Scilla* ar avea aplicații interesante și în ginecologie, îndeosebi în cazuri de eclampsie toxigravidică. În astfel de cazuri se administrează, în special, scilaren A sub formă de injecții intravenoase, în doze de 0,5 mg zilnic, timp de 4—5 zile. În unele țări cu tradiție în farmacia recepturală și cu o terapeutică individualizată, *Scilla* se utilizează încă, destul de larg, ca diuretic azoturic în nefrite și retenții azotate, ca expectorant în emfizem, tuse convulsivă, adenopatie traheo-bronșică, în bronșite. Este sinergică cu digitala și se poate administra în pauzele interdigitalice. Se administrează sub formă de pulbere 0,1—0,75 g (pilule), tinctură 1:5 în doze 1—5 g, *Oximel Scillae* 10—15 g, extract 0,02—0,20 g.

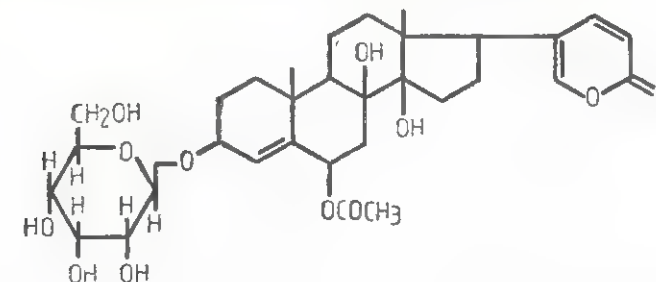
TABELUL 78

Alte preparate utilizate pe cale orală

Glicozida	Preparate	Avantaje	Dezavantaje	Biodisponibilitate
Proscilaridina A (Proscilarigenol A)	TALUSIN SANDOSCILL CARADRIN	Terapie elastică	Concentrație serică instabilă, dacă doza nu este repartizată uniform în cursul zilei.	20—35%

Specia *Scilla maritima* prezintă două varietăți, *varietas alba*, de care a fost vorba în cele de mai sus și *varietas rubra* care furnizează produsul *Bulbus Scillae rubrae*.

Acesta, în afară de pigmentii flavonici și antocianici care îi imprimă colorația roșie, conține bufadienolide dintre care amintim scilirozida și scilirubrozida. Scilirozida este 3-glucosida scilirozidolului, pe cînd scili-



scilirozida

rubrozida diferă de prima substanță prin lipsa hidroxilului acetat de la C₃ (Wartburg, Renz, 1959). Scilirozida are o puternică acțiune raticidă (0,7 mg/kgcorp). Produsul se întrebuințează ca raticid sub formă de pulbere sau extract.

Bibliografie

1. COULADI M., LOUKIS A. — Fitoterapia, 1987, 58 (1), 57.
2. GRIGORESCU E., CIULEI I., STĂNESCU U. — Index fitoterapeutic, Ed. Medicală, București, 1986.

9.14. Hellebori rhizoma

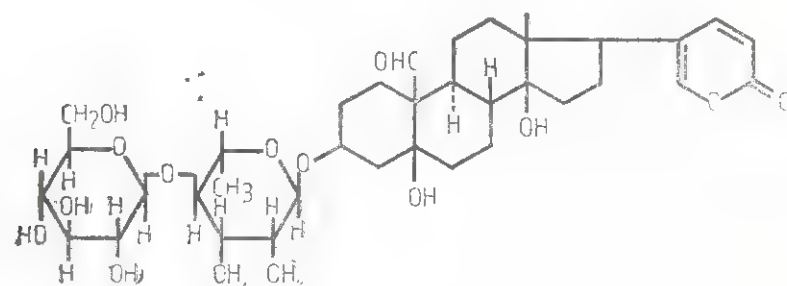
Sînt rizomii, cu sau fără rădăcini, speciei *Helleborus niger* L. (*Ranunculaceae*), denumită popular spînz. Heterozide cardiotonice au fost izolate și din speciile de *H. purpurascens* W. și K., *H. odoratus*, *H. canescens* a. Br., *H. atrorubens* W. și K., *H. viridis* și *H. dumentorum*. Speciile de *Helleborus*, cresc spontan în Europa centrală și de sud, în Caucaz, la 800—1400 m altitudine.

H. niger este o plantă perenă cu organe subterane dezvoltate, cu o tulpină înaltă pînă la 0,7 m, ce poartă frunze mari pețiolat-sectate (7—11 lobi) și flori albe. La noi planta este cultivată în scopuri ornamentale.

Obținerea produsului. Se recoltează toamna, după care se curăță de rizoamele neregulate cu suprafața tuberizată prevăzute cu rădăcini puțin ramificate. Rizomii lungi de 3—5 cm și grosime de 5—6 mm sînt de culoare brun negricioasă la exterior și albă gălbuie la interior. Rădăcinile cilindrice, lungi de 3—4 cm și groase de 2—3 mm, sînt la exterior de culoare mai deschisă iar la interior albicioase. Fractura este cornoasă. Mirosul este specific, neplăcut iar gustul amar.

Caractere microscopice. Rizomul în secțiune transversală prezintă numeroase fascicule libero-lemnoase, despărțite de raze medulare largi. Celulele de parenchim conțin numeroase grăunțe de amidon. Rădăcinile au o structură primară.

Compoziția chimică. Conțin heterozide de tip bufadienolidic. Componentul principal este heleborozida (denumire veche helebrina) care prin pierderea unei molecule de glucoză conduce la desglucohelebrină. Agliconul său corespunde structural strofantigenolului cu deosebirea apartenenței la bufadienolidice.



helebrozida

Pentru activitatea sa cardiotonică industria noastră de medicamente a fabricat produsul HELECARD, dar care datorită unor efecte secundare care apăreau la administrarea repetată a fost retras din terapeutică, deși helebrozida este un bun cardiotonic.

Acțiune și întrebuințări. Planta, ca atare, este iritantă acționând ca un purgativ drastic, având și acțiune ocitocică. Helebrozida în stare pură este însă un foarte bun cardiotonic. Există un număr suficient de mare de specialități cu helebrină.

Acțiunea iritantă a preparatelor de rizom (vomă, diaree, iritarea mucoasei gastrice și intestinale), se datorește prezenței saponozidei heleborina, ceea ce face ca în compoziția unor medicamente să se folosească helebrozida purificată și nu extractele totale din plantă.

Paracelsus prescria, la vremea sa, un „elixir pentru viață lungă“, foarte apreciat, preparat din frunzele uscate de *Helleborus niger*. Cercetări mai recente au arătat că și frunzele, nu doar rizomul, conțin principii cardiotonice, preparatele din frunze având avantajul unei toleranțe mai bune. Înseamnă deci, că Paracelsus, prin administrarea în doze mici a unui cardiotonic, obținea efecte remarcabile. De altfel, aceasta corespunde cu observațiile lui Fahrenkamp, de acum câteva decenii, care folosea ca geriatric doze mici, de 5–10 picături, de *Tinctura Digitalis* zilnic, la oamenii în vârstă.

În medicina veterinară empirică este mult utilizat împotriva unor infecții, furuncule, flegmoane. Își găsește utilizare și în homeopatie. În ultimii ani, în țara noastră, a intrat în utilizare largă terapeutică produsul BOICIL, cu acțiune antireumatică. Acest preparat nu conține însă principiile cardiotonice din *Helleborus*, ci cu totul alte substanțe, în doze

aproape homeopatice. Deși a fost condiționat și sub formă de tablete și unguent, se pare, totuși, că forma sa cea mai activă este în injecții loco dolenti. De curind a fost demonstrat efectul antialgic și antiinflamator în administrare sistemică și locală, eliminând posibilitatea unui efect contrairitant. Având un profil farmacodinamic asemănător indometacinei, aceasta ar pleda pentru intervenția produsului BOICIL în biosinteza prostaglandinelor și a altor autacoizi lipidici din grupa acidului arahidonic la nivelul ciclooxygenazei și/sau a lipooxygenazei.

De curind, H. Wagner și colab. (1993), au izolat din rizomii de *Helleborus purpurascens* de proveniență românească pe lângă o saponozida sterolică încă nesemnaltă, și trei componente din seria ecdisteronei, cărora autorii le atribuie calitățile cunoscute pentru BOICIL.

Bibliografie

1. PESZT GH., KUN I., LUPȘA R. I. — Rev. Med. (Tg. Mureș), 26, 1980, 112.
2. PAVELESCU M., HRISCU A., GRIGORESCU EM., BEJAN V. — Rev. Med. Chir., 86, (2), 1982, 22.

9.15. Alte substanțe cu acțiune cardiotonică

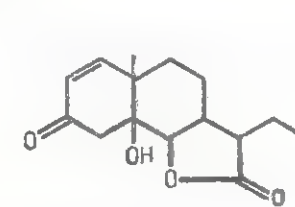
Până de curind singura structură acceptată ca tonic cardiac a fost cunoscuta lactonă nesaturată de tip steroidic a glicozidelor digitalice. Cercetări recente au demonstrat că și alte substanțe naturale cu structuri chimice diferite, izolate din plante sau animale, sînt dotate cu activitate cardiotonică.

În continuare vom prezenta unele din rezultatele cercetărilor făcute în această direcție.

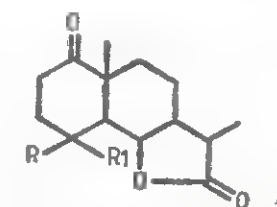
9.15.1. *Artemisia judaica*, *Coleus forskohlii*

Artemisia judaica este o compozită care este răspîdită în flora spontană din regiunea Ierusalimului.

Cercetările fitochimice recente au pus în evidență prezența unei lactone sescviterpenice denumită *judaicina* cu acțiune cardiotonică. De curind au fost izolate din aceeași plantă care crește în zona Mării Roșii:



judaicina



- lactona 1 R = CH₃, R₁ = OH
lactona 2 R = OH, R₁ = OH
lactona 3 R = CH₃, R₁ = COOH
lactona 4 R = COOH, R₁ = CH₃

Fig. 353 — Structurile chimice ale judaicinei și lactonelor din *Artemisia judaica*

α -pinen, crizantemonă, camfor, piperitonă, verbenol, cinamat de etil și lactonele sescviterpenice indicate în fig. 353. Ultima lactonă, 4 β -hidroperoxi-4-dezoxivulgarina, este citotoxică. Izomeri ai judaicinei au fost izolați și din *A. taurica* și *A. vulgare*, specii foarte răspândite și în flora țării noastre.

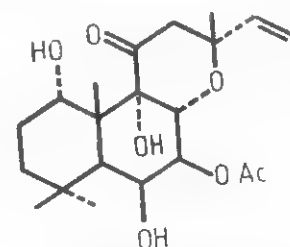
Acțiunea cardiotonică a judaicinei este comparabilă cu a digoxozidei (digoxinei), dar are o durată mai lungă.

Bibliografie

1. METWALLY M. A. și col. — Phytochemistry, 24, 1103, 1985.
2. RID F. A. — Pharmazie 41 (9), 674, 1986.

Coleus forskohli (Labiata) este o specie folosită în medicina tradițională hindusă în tulburări cardiace, respiratorii, dureri abdominale și altele.

Din această specie a fost izolată o diterpenă numită *forskolina* înzestrată cu interesante proprietăți terapeutice.



forskolina

Acțiune și întrebuințări. Are acțiune cardiotonică, hipotensivă (vasodilatator) și de inhibare a agregării plachetelor sanguine. Experimental s-a dovedit că este un cardiotonic pentru bolnavii insensibili la digitalice și catecolamine.

9.15.2. Peptide marine cu acțiune cardiotonică

Pentru prima dată în istoria medicamentului cardiotonic Norton și Shibata (Universitatea din Hawaii) au demonstrat că o peptidă marină are acțiune cardiotonică intensă. Ei au izolat din extractele de *Anthopleura xanthogrammica* și *A. elegantissima* mai multe peptide alcătuite din 47–49 aminoacizi dintre care cea mai activă a fost antopleurina A. Activitatea cardiotonică a acestei peptide este de 40 de ori mai mare decât a digoxinei, având numai o treime din toxicitatea acesteia. Întrucât pepti-

dele respective nu se absorb pe cale orală, sînt întreprinse studii de degradare secvențială și de relații structură/acțiune pentru a se ajunge la peptide active mai mici. Există de fapt deja dovezi că o tetrapeptidă marină numită MFR Mamina este înzestrată cu acțiune cardiotonică.

Bibliografie

1. KAUL N. P. — Al VIII-lea Congres Național de Farmacie, București, 1984.

Auriculina este un hormon al inimii care a fost izolat de cercetătorii din CSI. Sînt în curs studii pentru sinteza lui în vederea realizării de medicamente necesare tratamentului insuficienței cardiace și hipertensiunii.

10. SAPONOZIDE

Saponozidele sau saponinele sînt un grup de substanțe naturale, de origine vegetală, sub formă glicozidică a căror soluții apoase prin agitare produc o spumă abundentă și persistentă și au proprietatea de a hemoliza eritrocitele.

Deoarece sînt cunoscute numeroase alte substanțe cu proprietăți tensioactive, care spumifică în prezența apei (ex. acizii sulfonici) sau care au proprietăți hemolizante (lecitinele), pentru a fi clasificate în grupa saponozidelor, ele trebuie să fie în primul rînd substanțe vegetale, să aibă o structură sterică sau triterpenică și să îndeplinească concomitent cele trei condiții: să fie heterozide, să spumifice și să hemolizeze eritrocitele.

Saponozidele au o deosebită importanță, atît din punct de vedere terapeutic, cît și industrial, cele triterpenice sînt înzestrate cu proprietăți expectorante, iar celelalte sînt folosite ca materie primă pentru semi-sinteza unor importante medicamente cu nucleu steric.

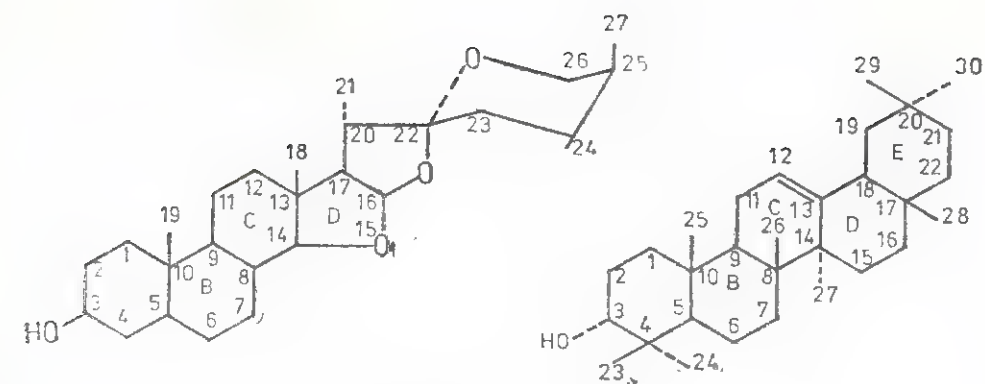
Răspîndire. Saponozidele se găsesc răspîndite în mai multe familii dintre care unele sînt deosebit de bogate. Pentru unele specii constituie chiar un caracter de familie. Dintre cele mai reprezentative familii menționăm: *Polygonaceae*, *Sapindaceae*, *Caryophyllaceae*, *Scrophulariaceae*, *Hypocastanaceae*, *Betulaceae*, *Liliaceae* și *Dioscoreaceae*. Sînt localizate în toate organele plantelor dar, adeseori, se găsesc în cantități mai mari numai în unele organe (rădăcini, ierburi, frunze, semințe).

Biosinteză. Deși la baza saponozidelor stau două structuri chimice diferite, din punct de vedere biosintetic au aceiași precursori și mod de formare.

Prezența unui nucleu ciclopentanperhidrofenantrenic substituit specific în pozițiile 3, 10, 13 și 17, indică originea sterică și parțial triterpenică a saponinelor.

Tschesche și col. (1968) au presupus că unul din precursorii imediați ai saponinelor sterice este colesterolul provenit din lanosterol. Administrînd $4\text{-}^{14}\text{C}$ -colesterol plantulelor de *Dioscorea floribunda* și *Digitals lanata*, au reușit să izoleze saponine sterice. În acest fel s-a dovedit că structura specifică, spirostanică, a saponinelor sterice, se formează din catena laterală a colesterolului, oxidată stereospecific la C_{26} (Benett, Heftmann, 1965).

Ulterior s-a demonstrat că cele două serii de stereozomeri, existenți în plante, neo- și izo-saponinele, date de poziția spațială a metilului de



sapogenol steric; sapogenol triterpenic

la C_{25} , se formează separat în timpul biosintezei și nu prin trecerea din una în alta (Fig. 354).

În ce privesc saponinele triterpenice au ca punct de plecare aceeași structură pseudociclică, a izoscalenului.

Unele lucrări care au folosit substanțe precursori marcate cu ^{14}C (Rees—Britton—Goodwin, 1967) au arătat că ar fi posibil ca închiderea nucleului triterpenic pentaciclic să se realizeze tot prin intermediul nucleului steric (cu structură triterpenică). În acest caz, catena laterală a

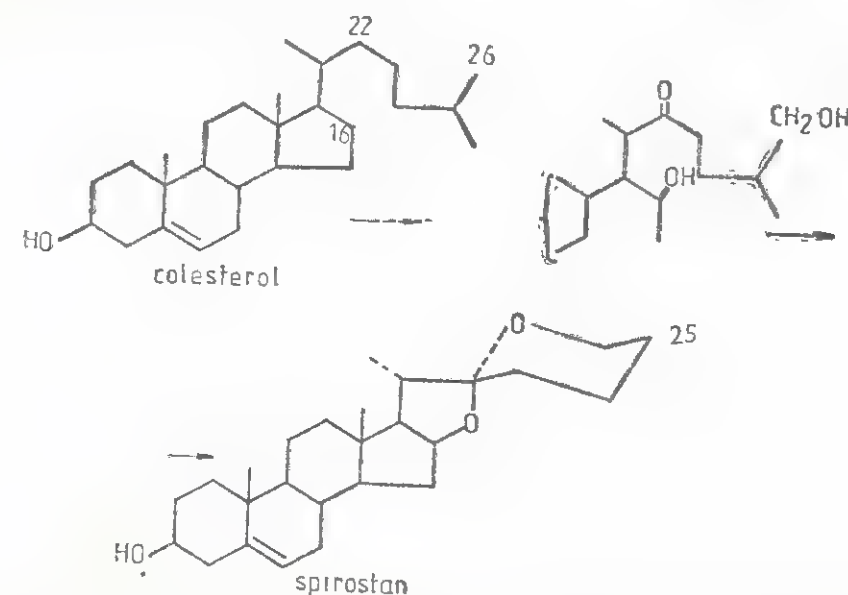


Fig. 354 — Formarea structurilor spirostanice a saponinelor sterice pornind de la colesterol

structurii suferă un proces de ciclizare, în trepte, rezultând, pe rînd, nucleele D și E ale structurii β -amirenolului, α -amirenolului și lupeolului. Secvențele acestui produs sînt redată în schema de mai jos (Fig. 355).

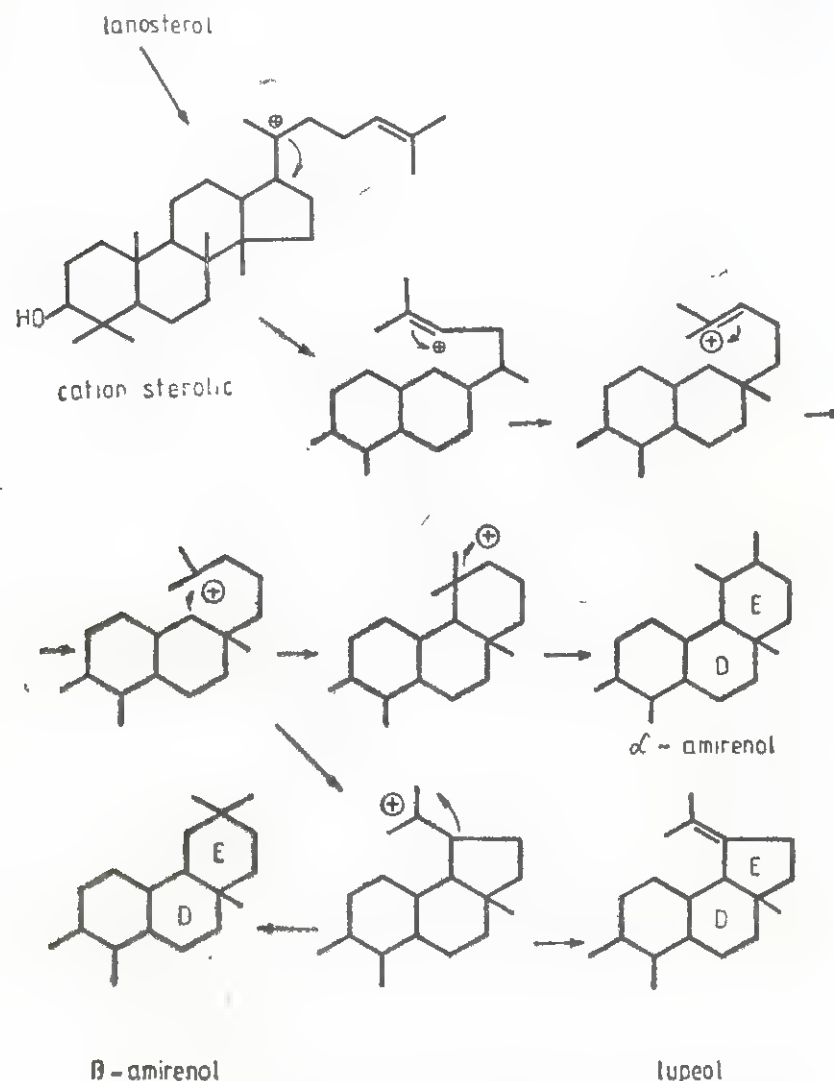


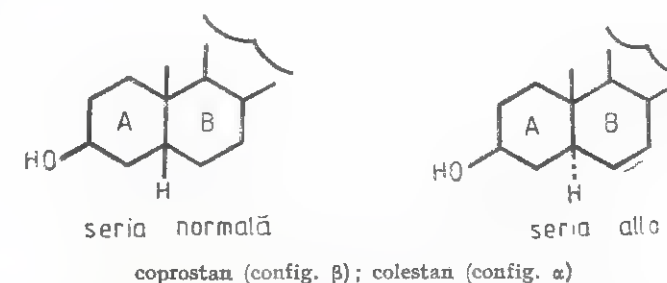
Fig. 355 — Formarea saponinelor triterpenice pentaciclice prin intermediul nucleului sterolic

Structura saponozidelor. S-a arătat că saponozidele aparțin, după nucleul de bază, la două grupe diferite. Deși au proprietăți foarte apropiate, la dehidrogenare cu seleniu metalic se diferențiază. Astfel, prin aromatizare la 360° , în prezența seleniului, saponinele sterolice conduc la formarea hidrocarburi Diels sau 3-metil-ciclopentanfenantrenului, în timp ce,

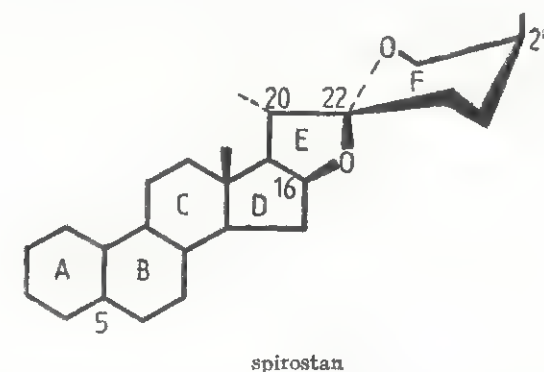
cele triterpenice formează 1,8-dimetil-picenul și compuși de degradare derivați de naftalină și benzen.

Identificarea produșilor de degradare a permis stabilirea structurii saponinelor.

Saponine sterolice. Studiile sistematice, efectuate au clarificat definitiv structura saponinelor sterolice. Aceste saponine se caracterizează prin prezența catenei laterale spirocetalice (denumire dată de Djerassi) și prin configurația atomilor de carbon și a ciclurilor, în nucleul de bază. După poziția ciclurilor A și B și poziția hidrogenului de la C_5 , față de radicalul metil de la C_{10} , pot exista două structuri.



Aproape toate saponinele sterolice cunoscute conțin un OH la C_3 , care poate să fie în poziția β (ecuatorială) sau în poziție α (axială). Configurația atomilor de carbon din pozițiile 16—17 și 23 trebuie să fie aceeași la toate saponozidele sterolice și identice cu spirostanul, a cărei structură este redată mai jos. Nucleul spirostanic ia naștere prin sudarea



unei catene laterale din 8 atomi de carbon, alcătuită dintr-un ciclu piranic și unul furanic, în poziția C_{16-17} . Modul de legare al catenei laterale și configurația C_{17} au fost demonstrate prin conversiunea diosgenolului în colesterol. Catena laterală spirostanică posedă trei centri de asimetrie și anume în pozițiile 20, 22 și 25 astfel încît, la fiecare din carbonii respectivi pot exista configurații sterice.

Metilul de la C_{20} poate avea configurație β , cel mai frecvent, dar și configurație α , pe cînd se pare că la carbonul 22 configurația sterică

este totdeauna α , cînd este vorba de produşii naturali ai spirostanului. De asemenea, metilul din poziţia 25 poate să prezinte stereoizomerie, avînd configuraţie atît α cît şi β (Fig. 356).

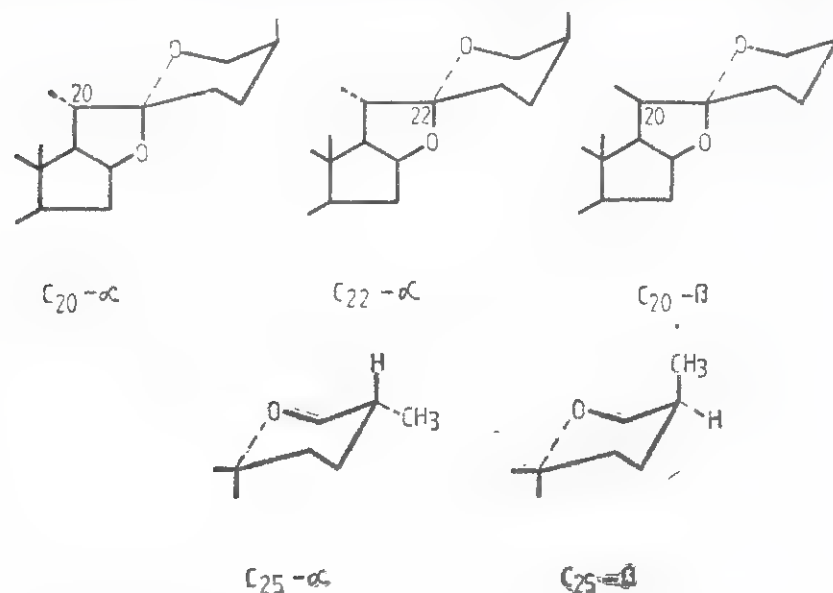


Fig. 356 — Configuraţia metililor de la carbonii 20, 22 şi 25

Atomul de carbon 23 din nucleul piranic poate ocupa două poziţii faţă de oxigenul din ciclul furanic, generînd alte două structuri, corespunzătoare la două structuri de bază: sarsapogenolul şi tigogenolul. În ce priveşte configuraţia sterică a ciclurilor A, B, C şi D ele sînt de formă scaun

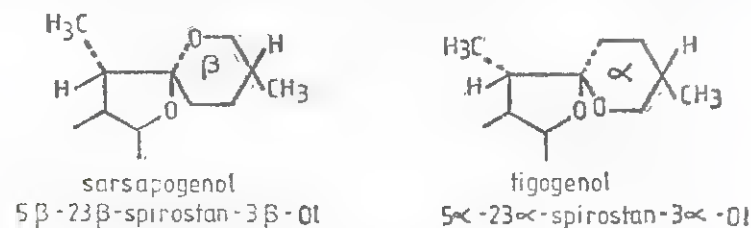
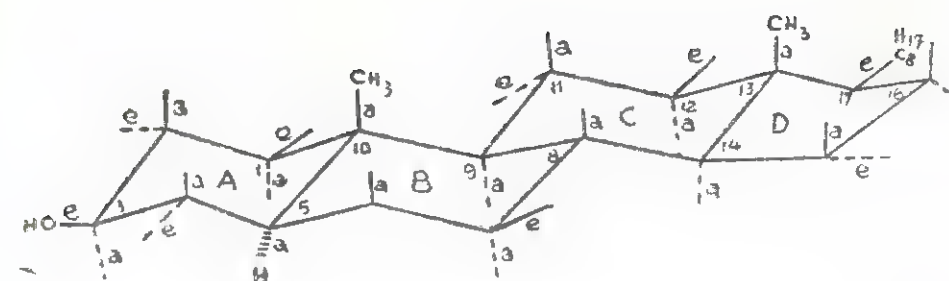
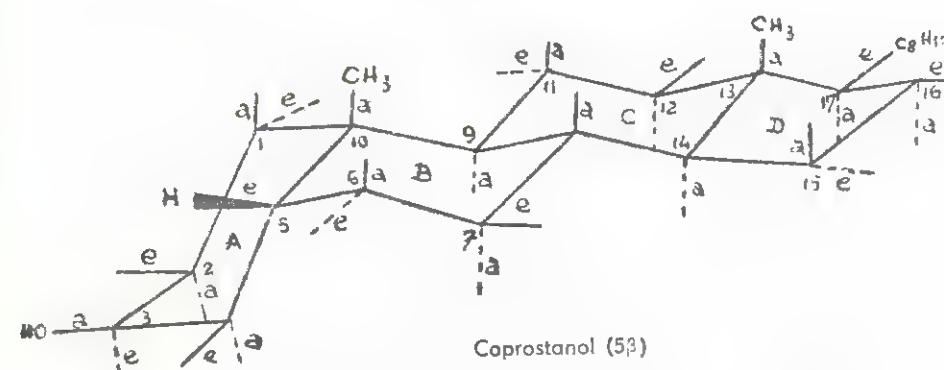


Fig. 357 — Structurile sarsapogenolului şi tigogenolului

şi plasate unul faţă de altul în poziţie trans încît dispoziţia generală a perechilor de cicluri A/B, B/C, C/D este de regulă trans-anti-trans-anti-trans. Legăturile dintre cicluri, în poziţiile $C_{10}-C_9$ şi C_8-C_{14} , posedă configuraţie anti. Ca urmare a amplelor cercetări de stereoizomerie întreprinse în acest domeniu, configuraţia spaţială a celor două structuri, colestan şi coprostan, a fost convenţional formulată ca în schemele din fig. 358. În acestea, configuraţia α (linie punctată) subînţelege că substituentul se



colestanol (5α)



Coprostanol (5β)

Fig. 358 — Configuraţiile spaţiale ale colestanolului şi coprostanolului

afără în spatele planului moleculei, iar configuraţia β (linia plină) se află deasupra planului acesteia. De asemenea, litera a indică o orientare axială, pe cînd litera e o orientare ecuatorială a substituenţilor.

Cercetarea sapogenolilor sterolici a luat un mare avînt odată cu necesitatea mereu crescîndă de medicamente pe bază de hormoni sterolici ca urmare a descoperirii că aceste sapogenine pot fi convertite prin semi-sinteză, relativ uşor, în hormoni sterolici.

Structura ciclului piranic din catena laterală, legat de carbonul 22 prin legătură spirostanică, a fost demonstrată prin hidrogenare în mediu acid. Prin această reacţie are loc deschiderea heterociclului cu formarea unui 26-ol, adică a unui dihidrosapogenol.

O reacţie deosebit de importantă pentru practica obţinerii hormonilor sterolici este şi aceea prin care se ajunge la transformarea sapogenolilor, în urma încălzirii cu anhidride acide la 200°C. S-a folosit refluxarea cu anhidridă acetică, n-butirică sau octanoică. S-au făcut încercări şi cu alţi reactanţi ca acidul acetic sau octanoic. Reacţia poate să fie activată de acidul Lewis. Triclorura de aluminiu anhidră, acetatul de zinc, acidul tricloracetic, clorhidratul de piridină ca şi clorura de amoniu în anhidridă acetică, la 140°, au fost, de asemenea, încercate. Prin aceste reacţii are loc o deschidere a ciclului piranic, cu apariţia unei duble legături în ciclul furanic, eliberarea unei funcţii de alcool primar şi acila-

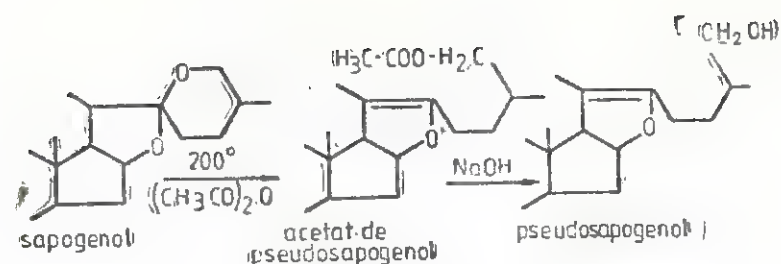


Fig. 359 — Reacțiile de formare a pseudosapogenolilor

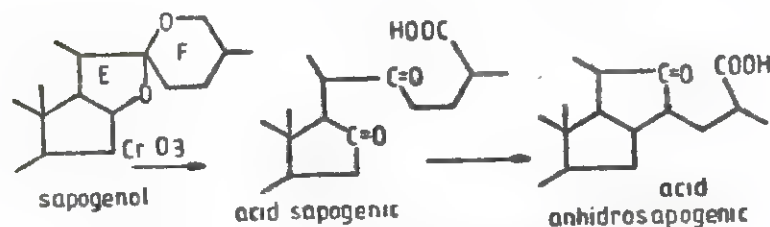


Fig. 360 — Formarea acidului anhidrosapogenic

rea sa prin hidroliza alcalină radicalul acetyl este scindat, iar noua combinație formată, conținând dubla legătură la C_{20-22} , poartă denumirea de pseudosapogenol. Are loc o acetiloză a ciclului spirocetalic.

Pseudosapogenolii sînt izomeri ai sapogenolilor și constituie faze intermediare, deosebit de prețioase, pentru transformarea, în continuare, în derivați sterolici.

Deschiderea ciclurilor E și F a fost obținută prin oxidarea sapogenolului acetilat, cu acid cronic. În acest caz se formează un diceto-acid numit acid sapogenic care, în mediu alcalin, pierde o moleculă de apă transformîndu-se într-un acid anhidrosapogenic. Această transformare a servit la dovedirea structurii catenei spirocetalice. (Fig. 359 și 360).

În mediu acid, în funcție de condițiile de lucru, sapogeninele pot suferi diferite izomerizări. Astfel, R. Marker și E. Rohemann au reușit să transforme sarsapogenolul, prin fierbere îndelungată, la reflux, cu alcool clorhidric, în izosarsapogenol, care este identic cu smilagenolul. (Fig. 361)

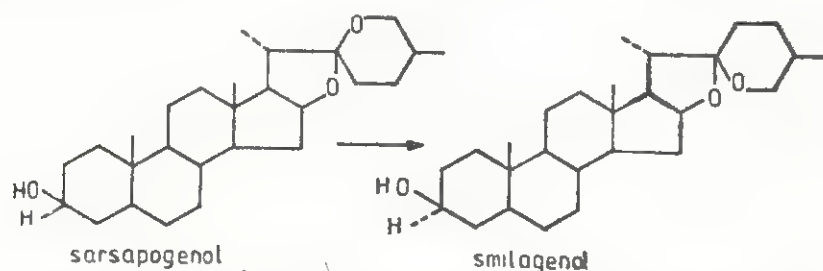
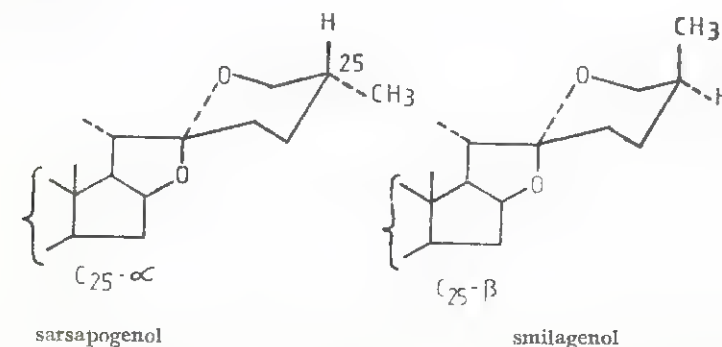


Fig. 361 — Transformarea sarsapogenolului în izomerul său smilagenol

Printre saponinele naturale s-au găsit multe perechi de astfel de izomeri denumiți „neo” și „izo”. S-a convenit ca izomerul mai puțin stabil să fie considerat forma neo, iar cel mai stabil forma izo. În mediu acid, între cei doi izomeri există un echilibru. Pentru perechea sarsapogenol (forma neo) și smilagenol (forma izo), raportul este 2/8.

Cei doi izomeri se deosebesc între ei prin orientarea în α sau β a metilului de la C_{25} .



Față de cele relatate mai sus înseamnă că în natură există perechi de sapogenoli care se deosebesc prin acest tip de izomerie și care se pot transforma, dintr-unul în altul, cu ajutorul alcoolului clorhidric.

Sarsapogenol	—	Smilagenol
Texogenol	—	Sarmogenol
Yamogenol	—	Diosgenol
Neotigogenol	—	Tigogenol
Lilagenol	—	Yucagenol

Un nou tip de izomerizare „ciclopseudo” a stabilit configurația sapogenolilor naturali neo și izo ca fiind caracterizați prin poziția 25- β -metil și 25- α -metil. Liniile punctate arată că atomul de oxigen din ciclul F și metilul de la C_{20} sînt orientate în spate, în raport cu ciclul E, iar notațiile α și β indică orientarea pe care ar primi-o într-un model cu catena deschisă. Existența celor două forme a fost pusă în evidență prin spectroscopia în infraroșu.

Catena spirocetalică prezintă benzi de absorbție cuprinse între 1350 și 875 cm^{-1} . Forma neo se caracterizează printr-o bandă în dreptul vibrațiilor de valență de 920—915 cm^{-1} cu o intensitate de 3—4 ori mai mare decît banda de la 899—894 cm^{-1} , pe cînd forma izo prezintă o situație inversă, banda de la 899—894 cm^{-1} este de două ori mai intensă decît cea de la 920—915 cm^{-1} (R. K. Aliev, 1965).

În cadrul izomeriei „ciclopseudo”, un pseudosapogenol, obținut așa cum s-a arătat mai sus, se retransformă prin fierbere cu acid clorhidric alcoolic în sapogenolul original, neo și izo. Dacă pseudosapogenolul se fierbe însă cu acid acetic și alcool, suferă o nouă izomerizare de tip ciclopseudo. La rîndul său, ciclopseudosapogenolul trece și el, prin fierbere cu alcool clorhidric, în sapogenolul original. Transformările pot avea loc pentru fiecare serie izo sau neo. Schematic această izomerie se poate reprezenta ca în fig. 362.

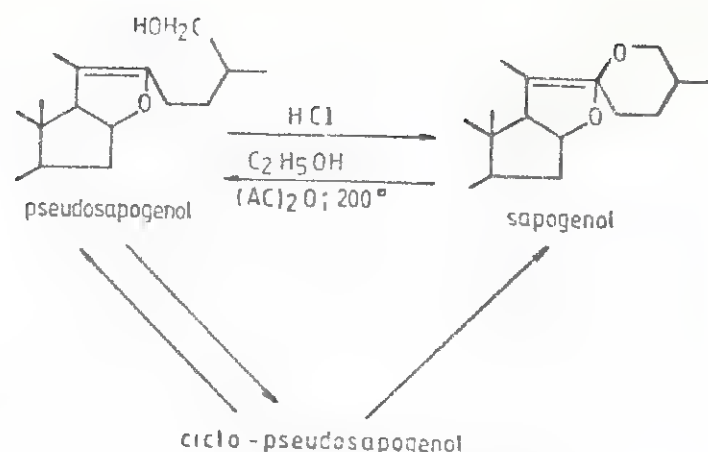


Fig. 362. Formarea ciclopseudosapogenolilor

În urma cercetării acestor compuși, cu ajutorul spectroscopiei în infraroșu, a rotației moleculare și a rezonanței magnetice nucleare, s-a reușit să se cunoască structura ciclopseudosapogenolilor neo și izo. Ciclopseudosapogenolii se deosebesc de sapogenoli prin orientarea radicalilor metil de la C₂₀ și C₂₅. Formele neo și izo ale ciclopseudosapogenolilor diferă prin orientarea atomilor de oxigen din ciclul F (I., Fiser, M. Fiser, 1961).

Ca o concluzie, redăm în tabelul de mai jos (după Hegnauer) configurațiile sapogenolilor sterolici cu răspîndire mai largă în regnul vegetal.

TABELUL 80

Sapogenoli sterolici			
Denumirea	C-25	C-5	Substituenți la C
Sarsapogenol	neo	β	3β-OH
Smilagenol	izo	β	3β-OH
Neotigogenol	neo	α	3β-OH
Tigogenol	izo	α	3β-OH
Gitogenol	izo	α	2α, 3β-(OH) ₂
Neoclorogenol	neo	α	3β, 6α-(OH) ₂
Clorogenol	izo	α	3β, 6α-(OH) ₂
Neohecogenol (=sisalogenol)	neo	α	3β-OH, 12-CO
Hecogenol	izo	α	3β-OH, 12-CO
Yamogenol	neo	Δ ⁵	3β-OH
Diosgenol	izo	Δ ⁵	3β-OH
Ruscogenol	izo	Δ ⁵	1β, 3β-(OH) ₂
Neobotogenol (=corrologenol)	neo	Δ ⁵	3β-OH, 12-CO
Botogenol (=gentrogenol)	izo	Δ ⁵	3β-OH, 12-CO
Kammogenol	izo	Δ ⁵	2α, 3β-(OH) ₂ , 12-CO
Convalamarogenol	Δ ²⁶	β	1β, 3β-(OH) ₂
Neodigitogenol	neo	α	2α, 3β, 15β-(OH) ₃
Digitogenol	izo	α	2γ, 3β, 15β-(OH) ₃

Probleme foarte delicate au pus, de asemenea, modalitățile cum se leagă diferite oze în catena glucidică a saponozidelor. De cele mai multe ori se obișnuiește să se scrie formula sapogenolului înșirînd apoi la hidroxilul care contractează legătura glicozidică, denumirile ozelor în ordinea considerată.

Stereoizomeria ozelor ca și izomeria α,β-glicozidică necesită configurații spațiale care nu pot fi reprezentate oricum. Poziția acestor oze și tipul de legături, îndeosebi cînd numărul ozelor este mare (5—10 oze) și catena glucidică ramificată, stabilirea poziției ozelor se face cu mare greutate. De aceea, în majoritatea cazurilor structura catenei glucidice nu este încă configurată (vezi structura gipsozidei, seneginei II și a componentului principal al escinei). De regulă însă, ultima oză din catena glucidică este o pentoză.

Ozele cele mai des întîlnite, în catena glucidică a saponozidelor, sînt D-glucoza, D-galactoza, D-xiloza, L-arabinoza, L-ramnoza, L-fucoza, acidul D-glucuronic și D-galacturonic.

Majoritatea saponozidelor posedă o catenă glucidică ramificată, avînd în capăt o pentoză, spre deosebire de glicozidele cardiotonice a căror catenă glucidică este lineară.

După unii autori (R. Tschesche și colab., 1964) în grupul saponinelor sterolice ar trebui incluși și glicoalcaloizii sterolici (tomatina, solasonina). Un argument, în favoarea acestei clasificări, ar fi similitudinea de structură a nucleului de bază ca și configurația catenei glucidice, foarte asemănătoare cu cea a saponinelor. Reacția acestor substanțe este bazică, datorită azotului heterociclic, dar totodată ele spumifică cu apa, formează colesterolide, ca și saponinele sterolice și pot provoca hemoliza eritrocitelor.

Saponozide triterpenice. Sînt cele mai răspîndite saponozide. Deși din punct de vedere al răspîndirii sînt extrem de disparate, se remarcă însă prin marea lor omogenitate structurală.

Structural ele aparțin la trei grupe diferite după cum derivă de la trei compuși de bază considerați a fi α- și β-amirenolul și lupeolul. Din punct de vedere steric, structurile amintite mai sus corespund unor hidrocarburi care sînt ursanul, oleananul și lupanul și în care poziția ciclurilor A B, B/C, C/D este de tip trans-anti-trans, pe cînd poziția ciclurilor D/E este cis. Acest lucru se poate constata din structurile redată în fig. 363. La primele două formule deosebirea constă numai în substituția metililor de la ciclul E. La cea de ursan, metilul de la C₁₉ este de configurație β, iar cel de la C₂₀ de configurație α, ambii în poziție ecuatorială. La structura oleananului cei doi metili de la C₂₀ sînt diferiți; de configurație β, metilul corespunzător carbonului 29 și α cel corespunzător carbonului 30. Lupanul diferă de celelalte două structuri amintite prin ciclul E, care în poziția 19 posedă un rest izopropilic orientat în α.

Cei mai răspîndiți compuși întîlniți în natură și care corespund, din punct de vedere structural, α- și β-amirenolului sînt, respectiv, acidul oleanolic și acidul ursolic. Este drept că se găsesc și derivați ai lupeolului ca betulinolul, aldehida betulonică sau acidul betulinic, existenți în speciile de *Betula*, dar cu mult mai rar ca derivați de ursan sau oleanan.

Cea mai mare parte a saponozidelor triterpenice au caracter acid, fapt pentru care se mai denumesc și saponine acide. Aciditatea lor este conferită, în primul rînd, de carboxilul din poziția 28 dar și de aci-

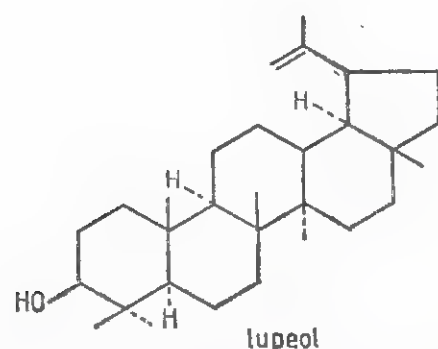
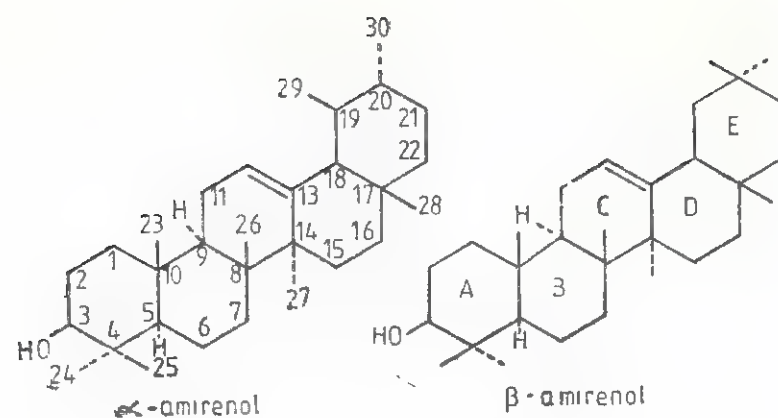


Fig. 363 — Structurile chimice ale agliconilor saponinelor triterpenice

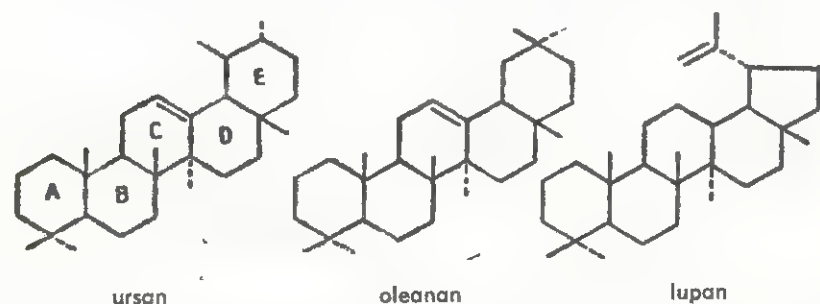


Fig. 364 — Dispoziția spațială a ciclurilor hidrocarburilor ursan, oleanan și lupan

dul uronic (glucuronic sau galacturonic) când acesta se află în structura catenei glucidice.

Mai trebuie amintit că la hidroliza acidă a saponozidelor triterpenice se obțin, de cele mai multe ori, structuri modificate, deosebite de substanțele primare. Autorii japonezi (I. Yoshioka și colab., 1966) au stabilit că hidroliza enzimatică cu ajutorul bacteriilor din sol, cultivate pe

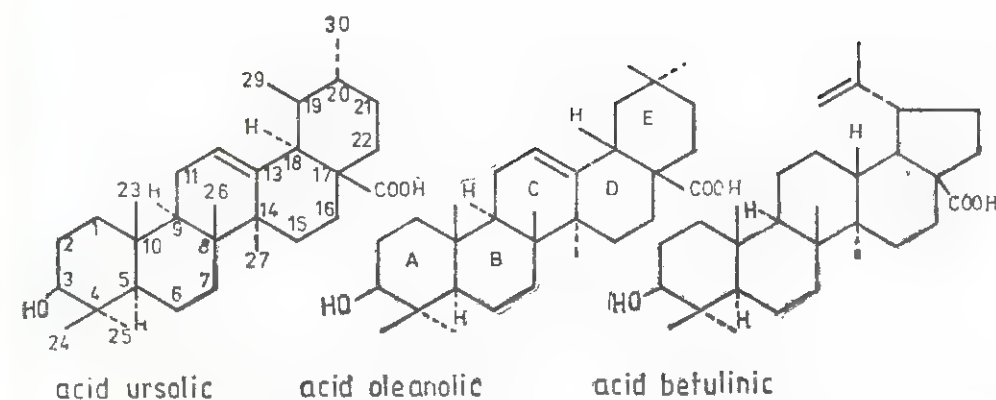


Fig. 365 — Structurile chimice ale acizilor ursolic, oleanolic și betulinic

medii sintetice conținând saponozide ca sursă de carbon, conduc la saponolul genuin.

Glicozidarea saponinelor triterpenice are loc la OH din poziția 3, uneori însă, în cazul derivaților polihidroxilați, glicozidarea poate avea loc și în alte poziții. Catenele glucidice pot cuprinde până la 7—10 oze.

De asemenea, saponozidele mai pot fi întâlnite și sub forma unor esteri sau combinații estero-glicozidice. Catena glucidică conferă saponozidelor respective, după mărimea sa și numărul grupărilor OH, o mare solubilitate în apă.

Clasificarea saponozidelor. Saponozidele se clasifică în două grupe distincte după cele două structuri de bază discutate în capitolul precedent. După unele proprietăți fizico-chimice sau farmacodinamice cele două grupe de saponine poartă următoarele denumiri:

1. Saponine sterolice, cristalizate, neutre sau toxice;
2. Saponine triterpenice, amorfe, acide sau netoxice.

Prepararea. Pentru obținerea saponinelor se cunosc mai multe metode de preparare care au fost utilizate într-un mare număr de variante, după caracterele particulare ale materiei prime utilizate la extracție. Vom reda, pe scurt, principiile metodelor mai frecvent utilizate.

1. Cea mai simplă metodă se bazează pe proprietățile spumefiante ale saponozidelor. Extractul apos, din produsul vegetal, se agită puternic și spuma formată se îndepărtează printr-un mijloc adecvat, pe măsura formării sale. Produsul de spumificare separat se usucă și se purifică.

2. Cel mai frecvent procedeu de preparare este extracția cu alcool de 90°. Produsul vegetal pulverizat se extrage, prin fierbere la reflux, cu alcool de 90°, colaturile reunite se filtrează și se lasă în repaos (de preferință la răcor), când se depune saponina brută. Sedimentul separat, prin filtrare sau decantare, se supune purificării prin dizolvare în alcool iar soluția alcoolică, astfel obținută, se toarnă într-un volum de 10 ori mai mare de eter etilic. Precipitatul care se formează se separă, se redizolvă în alcool, se reprecipită în eter, de un număr suficient de ori, până când saponina astfel obținută ajunge la puritatea dorită.

Uneori, înainte de precipitarea în eter, saponina brută obținută prin extracția la reflux se spală cu eter, pentru delipidare, se usucă și se dizolvă într-o cantitate minimă de apă. Peste soluția apoasă de saponină se aduce o cantitate de soluție de hidroxid de bariu care precipită complexul saponinic. Precipitatul se separă, se suspendă în apă și se descompune prin barbotare de dioxid de carbon care desface complexul barito-saponinic. Carbonatul de bariu se depune, iar saponina rămâne în soluția apoasă. Aceasta se evaporă la sec, reziduul se dizolvă în alcool și se precipită, după modelul de mai sus.

3. O metodă, mai puțin utilizată, prevede extracția cu acid acetic concentrat, la cald, iar soluția acetică obținută se toarnă într-un volum corespunzător de apă când saponina, insolubilă, precipită. Precipitatul izolat se supune apoi purificării. Această metodă se pretează pentru obținerea saponinelor neglicozidate sau a unor saponine sterolice, greu solubile în apă.

Deși saponinele cu structură triterpenică poartă și denumirea de saponine acide, nu totdeauna conțin funcția carboxil. Deoarece, unele dintre acestea au în molecula lor numai funcții alcoolice, nu au caracter acid, sînt neutre.

Cum de multe ori astfel de saponine triterpenice sînt constituite dintr-un amestec de compuși acizi și neutri, separarea lor se face astfel. Complexul saponinic se dizolvă într-o soluție concentrată de hidroxid de potasiu care apoi se toarnă într-un volum mare de apă. Frațiunile saponinice cu caracter neutru vor precipita datorită solubilității reduse în apă, pe cînd cele acide vor rămîne în soluție sub formă de sare de potasiu. Se filtrează și se separă, în acest fel, fracțiunile neutre. Soluția alcalină rămasă se acidulează, cînd se vor separa, prin precipitare, fracțiunile cu caracter acid.

Proprietăți fizice. Saponozidele sînt, în general, substanțe amorfe ce dau în apă soluții coloidale. Uneori saponozidele sterolice se obțin sub formă cristalizată de unde numele de saponozide cristalizate. Cele triterpenice sînt amorfe. Unele saponozide sînt greu solubile în apă sau, cel puțin, în apă rece ca și în alcool. În schimb, în apă fierbinte sînt cu mult mai solubile. Sînt ușor solubile în alcool diluat și în alcool concentrat, la fierbere. În ceilalți solvenți organici sînt insolubile.

Saponozidele posedă proprietăți de tenside scăzînd tensiunea superficială la interfaza apă/ulei sau apă/aer. Datorită acestei calități au proprietăți spumefiante, detergente, emulsionante.

S-a pus de mult timp întrebarea, în ce măsură proprietățile caracteristice saponinelor sînt legate de elementele structurale, tipice ale acestora.

Capacitatea de spumefiere se explică, ca și la detergenți, prin prezența în aceeași moleculă a unui rest hidrofil alături de unul lipofil. Dar, acest element se întîlnește și la alți compuși naturali, mai ales de natură glicozidică, care însă, spre deosebire de saponine, nici nu formează complecși cu colesterolul și nici nu hemolizează eritrocitele. Deci, aceste două din urmă proprietăți le-ar fi în fond caracteristice. Ele ar trebui să-și găsească fundamentarea în structura saponinelor, dar întrebarea rămîne încă deschisă dacă localizarea celor două proprietăți se află în genol, în catena glucidică, sau se împarte între cele două. De asemenea, este încă neclar

faptul dacă capacitatea hemolitică și cea de complexare a colesterolului sînt legate de același element structural, mergînd deci în paralel, sau nu.

Trebuie specificat faptul că cercetări sistematice, care au fost întreprinse, au demonstrat că între calitățile de tensid și intensitatea hemolizei provocate nu se poate face și nici nu există, în fapt, vreun paralelism. Tschesche și Wulff au elaborat o micrometodă de determinare a capacității complexante a saponinelor față de colesterol care reprezintă, de fapt, o modificare, în sens cantitativ, a metodei lui Koffler. Conform acestei metode, autorii au stabilit că între capacitatea hemolitică și intensitatea tendinței de formare a colesteridelor nu există nici un fel de paralelism. Ordinea, în ceea ce privește așezarea saponinelor într-o scară valorică, după intensitatea proprietății colasterol-complexantă, diferă foarte mult de scara capacității hemolizante. Astfel, ciclamina, escina, primulasapogenina, sarsapogenina, cu indici hemolitici foarte ridicați, prezintă o tendință relativ redusă de formare a unor colesteride. În sfîrșit, prin prezența carbonilor asimetrici existenți în structura lor, saponozidele deviază planul luminii polarizate, sînt înzestrate, cu alte cuvinte, cu activitate optică.

Proprietăți chimice. Datorită faptului că saponozidele sterolice nu au grupări carboxilice pe nucleul lor, ele au o reacție neutră și alcătuiesc grupa saponozidelor neutre. Cele triterpenice, în general sînt acide datorită grupării COOH și sînt incluse în grupa saponinelor acide. Cele sterolice precipită cu soluția concentrată de hidroxid de bariu și soluția de acetat bazic de plumb. Saponozidele triterpenice precipită cu soluția de acetat neutru de plumb și alte săruri neutre în soluție saturată. Prin hidroliză acidă se pune în libertate un genol care, în general, este cristalizat.

Hidroliza saponozidelor se poate efectua și pe cale enzimatică. În acest caz legăturile glicozidice dintre diferitele oze ca și cea dintre partea glucidică și aglicon, nu se desfac în totalitate și concomitent, ci printr-o serie de etape intermediare. Pe măsura scindării fiecărei molecule de oză, rămîn fracțiuni intermediare mai simple, de asemenea glicozidice, și care poartă denumirea de progenine sau progenoli. În timpul hidrolizei se scindează mai întîi hexozele, apoi pentozele și abia în ultimă instanță acizii uronici.

Ca orice substanță organică ce posedă grupări OH și COOH sapogenolii (sapogeninele) se pot caracteriza prin compuși de metilare, acetilare și esterificare. O altă reacție generală pe care o dau saponozidele este cea cu acizii concentrați cînd rezultă compuși divers colorați.

Reacții de identificare

1. Cu acidul sulfuric concentrat toate saponozidele dau colorații galbene ce trec în roșu, roșu violaceu, violet și albastru. Reacția poartă numele lui Kobert (v. pag. 568 fig. 337).

2. *Reacția Salkowski.* Cînd reacția cu acid sulfuric concentrat se efectuează în soluție cloroformică, are loc, mai întîi, apariția unei colorații galbene care apoi trece în roșu închis.

3. *Reacția Liebermann-Burchard.* Dacă la soluția cloroformică de saponină se adaugă anhidridă acetică iar apoi, cu precauție, acid sulfuric concentrat, încît acesta să formeze un strat separat pe fundul eprubetei, se poate observa o suită de colorații. La zona de contact dintre cele două

straturi are loc apariția unei colorații roșii violet, iar stratul superior se colorează mai întâi în albastru, iar la sfârșit în verde, în cazul saponinelor triterpenice. În prezența saponinelor sterolice, se formează, la zona de contact, un inel de culoare brună, pe când stratul superior prezintă aceeași colorație ca mai sus.

4. *Reacția Rosenthaler*. Prin această reacție se pot diferenția saponinele sterolice de cele triterpenice. În prezența reactivului Rosenthaler (soluție 1% de vanilină în acid clorhidric concentrat) sapogenolii sterolici se colorează în violet în timp ce sapogenolii triterpenici nu dau această reacție. După cercetări mai noi, ambele tipuri de sapogenoli conduc, dacă se înlocuiește HCl cu H_2SO_4 conc., la apariția colorației.

5. *Reacția Brieskorn—Briner*. La efectuarea acestei reacții se utilizează acidul clorosulfonic dizolvat în Sesolvan NK, în prezența căruia saponinele sterolice dau o colorație brună.

6. *Reacția Windaus*. O reacție netă de diferențiere este aceea conform căreia saponozidele sterolice dau cu colesterolul combinații cristalizate, insolubile în apă, denumite colesteride.

Tscheche și Wulff au modificat reacția lui Windaus în modul următor: pe o bandă de hîrtie cromatografică se aduce o cantitate bine determinată de saponină (între 10—30 ng, dependent de greutatea moleculară), sub forma unei soluții preparate într-un amestec alcool-apă (1:1). Peste aceasta se aplică o soluție conținând 7 ng colesterol, în soluție alcoolică. Cantitățile aplicate se aleg astfel încît să fie echimoleculare. Banda de hîrtie se menține 48 ore într-o atmosferă saturată cu vapori de alcool—apă, la 37°C, apoi se usucă și se developează cu tetraclorură de carbon. Colesterolul nereacționat migrează cu acest solvent la un $R_f = 0,8$, în timp ce saponina și colesterida rămîn pe linia de start. Dacă colesterolul care a fost utilizat pentru formarea colesteridei este marcat cu ^{14}C la C_4 , în continuare se decupează din banda de hîrtie zona liniei de start și se măsoară intensitatea impulsurilor radioactive, într-un radiocromatograf pentru hîrtie. Rezultatele se exprimă la % în colesterol legat sub formă de colesteridă.

Dacă banda de hîrtie se fierbe cu xilol, acesta descompune colesterida, dizolvă colesterolul, iar pe hîrtie rămîne numai saponina. Aplicînd apoi hîrtie pe o placă de gelatin-sînge în dreptul porțiunii impregnate cu saponină apare o zonă de hemoliză (vezi mai jos cromatografia pe strat subțire a saponozidelor).

Reacția descrisă se bazează pe proprietatea, mai generală a saponozidelor sterolice de a da precipitate cristaline cu unii alcooli ca alcoolul butilic, amilic, octilic, geraniolul, linalolul, alți alcooli terpenici, fenolul, tiofenolul etc.

Colesteridele nu mai au proprietăți hemolitice.

7. *Hemoliza globulelor roșii*. O suspensie de globule roșii tratată cu un decoct din plante ce conțin saponozide trebuie să devină transparentă, limpede și roșie, iar prin repaus să nu depună un sediment roșu de hematii.

În ce privește mecanismul hemolizei se pare că este de natură coloid-osmotică și nu datorită tensioactivității saponozidelor. Probabil că hematiile se umflă, datorită unor diferențe de presiune osmotică, și apoi se sparg punînd în libertate hemoglobina. Mai probabil însă procesul s-ar datora formării unor complecși saponină-proteine eritrocitare din membrana acestora.

8. Saponozidele se pot identifica direct în secțiunile practicate în organele plantei, prin metoda gelatin-sînge. Se includ secțiunile, sau chiar rondelele de hîrtie îmbibate cu saponine în mediu de gelatin-sînge și se urmărește apariția cîmpului hemolitic.

Analiza cromatografică pe strat subțire (CSS) a saponinelor

Prepararea extractului: 2 g produs pulverizat se extrage cu 15 ml etanol 70% timp de 15 minute. Extractul filtrat se concentrează la 5 ml. Se aduce la start 20—40 μ l.

Extractul de *Liquiritiae radix* (Ph. Eur. II): 1 g produs pulverizat se agită 15 minute cu 20 ml cloroform apoi se filtrează. Filtratul se evaporă la sec, reziduul se dizolvă în 2 ml cloroform-metanol (1:1) (extract I).

Extractului se adaugă 30 ml acid sulfuric 0,5 M și extrage la reflux timp de 60 minute. După răcire amestecul se agită de două ori cu 20 ml cloroform. Amestecul se trece peste sulfat de sodiu anhidru. Extractul cloroformic se evaporă la sec. Reziduul se dizolvă în 2 ml cloroform-metanol (1:1) (extract II după hidroliză). Se aduce la start 10 μ l.

Soluții de referință: 2 mg din fiecare substanță de referință se dizolvă în 2 ml de metanol. Se aduce la start 10 μ l.

Adsorbant: silicagel GF₂₅₄ sau silicagel 60 F₂₅₃ plăci,

Sistem de solvenți:

1. cloroform-metanol-apă (64:50:10)
2. cloroform-metanol-apă (70:30:4)
3. cloroform-metanol (95:5) (Ph. Eur. II) pentru separarea acidului gliciretinic (ac. gliciretic).

Revelare: UV numai pentru acidul gliciretinic.

Reactivi:

a. sînge: la 10 ml soluție citrat de sodiu se adaugă 90 ml sînge proaspăt de bovine, 2 ml din acest amestec se tamponează cu 30 ml fosfat la pH 7,4. Plăcile se pulverizează în poziție orizontală;

b. vanilină-acid sulfuric: 5% acid sulfuric în etanol (soluția I). 1% vanilină în etanol (soluția II). Plăcile se pulverizează cu 10 ml soluție I și imediat cu 5—10 ml soluție II. După încălzire la 110°C timp de 5—10 min. plăcile se analizează (viz.);

b₁. Aldehida anisică cu acid sulfuric dă culori similare;

c. Triclorura de stibiu (20% în cloroform). Se pulverizează plăcile cu 10 ml. Se încălzește 6 min. la 100°C și se examinează (viz.);

d. Komorowsky. 1 ml acid sulfuric-etanol (1:1) se adaugă la 10 ml soluție metanolică de 2% 4-hidroxibenzaldehidă înainte de întrebuițare. Plăcile se pulverizează, se încălzesc la 100°C, 5—10 min. și se examinează (viz.).

Rezultate

Denumirea produsului	Principii active	Sistem solvenți	R _f , cca.	Reactivi	Culoare	
					viz.	UV 365 nm
<i>Primulae radix</i>	acid primulic A	1	0,2—0,3	d	violet închis	—
			0,3—0,5	c	violet	brun-deschis
<i>Saponariae radix</i>	gipsozida	1	0,2—0,4	a	hemoliză	—
					violet închis	verde-albastru
<i>Liquiritiae radix</i>	glicirizina	1	0,2—0,3	c	violet	—
	flavone	1	0,6—0,75	e	roșu-brun	albastru închis și deschis
	ac. gliciretic	3	0,25	b ₁	violet	—
<i>Hippocastani semen</i>	escine	1	0,5	c	violet	verde-gri
<i>Hederae folium</i>	hederacozida	1	0,4—0,6	a	hemoliză	—
<i>Ginseng radix</i>	ginsenozide	1	zona 0,25—0,6	c	violet	verde-pal
			zona 0,3—0,75	b	violet închis	—
<i>Sarsaparillae radix</i>	parilina pariglen etc.	1	zona 0,2—0,75	b	galben-brun	—
			0,55—0,75	a	hemoliză	—

Pentru cromatografia pe hîrtie se folosesc ca sisteme de solvenți: butanol-acid acetic sau butanol-piridină (B. Pasich, 1961).

Dozarea saponozidelor. Pentru dozarea saponozidelor s-au elaborat metode fizice, fizico-chimice și biologice.

Metode fizice

Indicele de spumificare. Determinările fizice se bazează pe tensiunea superficială crescută a substanțelor saponinice. Concentrația în saponină, din produsul de analizat, se determină în raport cu concentrația unei soluții de saponină etalon.

10 ml din soluția de analizat se agită timp de 15 secunde într-o eprubetă ale cărei dimensiuni sînt 16 × 160 mm; trebuie să se formeze la suprafața lichidului un strat de spumă înalt de 1 cm și care să persiste 15 minute. Se determină diluția minimă care să respecte aceste condițiuni.

Această metodă de determinare are caracter mai mult orientativ (cel mult calitativ) pentru că este dependentă de o mulțime de factori începînd cu structura diferitelor tipuri de saponine și continuînd cu concentrația, temperatura, pH-ul, timpul și intensitatea agitației etc.

Metode fizico-chimice

1. La încălzirea saponozidelor cu acid sulfuric în prezența antronei se produc colorații diferite care se pretează fotometrării. Reacția se datorește ozelor ce constituie partea glucidică a saponozidei. În prezența acidului sulfuric ozele se transformă în derivați de furfural care formează cu antrona complecși colorați.

2. Altă metodă, asemănătoare celei de mai sus, constă în tratarea saponozidelor triterpenice cu acid clorhidric concentrat și naftol. Complexul colorat care se formează este supus fotometrării.

3. Tot ca reactiv de culoare pentru determinări colorimetrice poate fi utilizată soluția cloroformică de pentaclorură de stibiu.

4. O metodă gravimetrică utilizează complexul pe care unele saponozide îl dau cu ferocianura de zinc. Se formează un precipitat insolubil în apă care se filtrează, se usucă și se cîntărește.

5. B. Pasich utilizează separarea saponinelor prin cromatografie pe strat subțire, extracția lor de pe cromatoplăci cu un solvent adecvat și spectrofotometrarea soluțiilor obținute.

Metode biologice

1. Determinarea saponinelor cu ajutorul indicelui hemolitic. Saponinele, datorită proprietăților lor tensioactive sau coloid-osmotice, determină ieșirea hemoglobinei din hematiile care se găsesc într-o soluție tamponată de ser fiziologic.

Într-o eprubetă în care se găsește o soluție fiziologică conținînd hematii în suspensie, se va observa, după un timp de repaos, depunerea pe fundul eprubetei a unui sediment colorat roșu intens. Dacă în soluție se găsește o substanță tensioactivă (saponină), aceasta va determina ieșirea hemoglobinei din hematii prin membrana care devine permeabilă astfel încît soluția se va colora în roșu aprins.

Pe fundul eprubetei vor rămîne stromele incolore (denumite și „fantome”) ale fostelor hematii.

Pentru obținerea unei reacții de hemoliză promptă și sensibilă nu pot fi utilizate hematiile oricărei specii de animale. După specie, hematiile prezintă rezistențe diferite la hemoliză ceea ce conferă dificultăți la standardizarea metodei.

Cele mai favorabile acestui scop s-au dovedit a fi hematiile de berbec. Acestea se obțin din sînge proaspăt recoltat, defibrilat, centrifugat, iar sedimentul de hematii este spălat cu ser fiziologic tamponat la pH = 7,4.

Deoarece diferitele saponozide posedă proprietăți tensioactive diferite și acțiunea lor hemolitică asupra eritrocitelor este diferită. Cercetînd acțiunea de hemoliză a diferitelor saponine, sau a produselor cu saponine, în condiții standard față de o substanță de referință, se pot obține valori caracteristice produsului dat. Astfel de valori poartă denumirea de *indice hemolitic*.

După Paech și Tracey (1955) se definește ca indice hemolitic valoarea inversă a acelei concentrații a substanței de examinat care, în condițiile stabilite, provoacă hemoliza totală a tuturor globulelor roșii din proba de analizat.

Indicele hemolitic este utilizat pentru determinarea cantitativă a saponinelor în produse. Metoda de determinare este descrisă în Farmacopeea Română ed. a X-a. Menționăm că valorile obținute pe această cale sînt destul de relative și nu există o concordanță între indicele hemolitic și cel de spumificare.

2. Datorită toxicității saponinelor asupra peștilor, s-a utilizat această proprietate pentru stabilirea unei valori de caracterizare cantitativă în genul indicelui hemolitic și care poartă denumirea de *indice pește*. Valorile obținute sînt și mai relative decît cele stabilite prin intermediul indicelui hemolitic.

În soluția de saponină peștii manifestă simptome de intoxicare trecînd inițial printr-o fază de excitare, apoi încep să înoate pe o parte sau pe spate, fază urmată de paralizia totală și în sfîrșit moartea animalului.

Se utilizează pentru determinări exemplare de 2—4 cm, din specia *Carassius vulgaris*, trebuind ca dintr-un lot de 5 pești să moară cel puțin 3.

3. *Indicele vierme*. În mod identic determinării indicelui pește, se pot utiliza viermi din specia *Tubifex tubifex* (rîme). În condițiile experienței trebuie să se ajungă la paralizia totală a viermilor.

Acțiune farmacodinamică. În general, acțiunea farmacodinamică depinde de tipul saponinei, doză, și calea de administrare. Administrate pe cale orală ele nu se absorb dar, în doze mari, pot produce fenomene toxice. Cu toate acestea, ele joacă un rol deosebit de important în favorizarea solubilității și absorbției în organism a unor substanțe medicamentoase.

Asupra epiteliilor au de obicei o acțiune iritantă. Sînt însă și cazuri cînd unele saponine pot fi chiar stimulente ale acestora. Aceste acțiuni se datoresc proprietăților tensioactive ale saponinelor și nu colesferidelor, care se credea că se formează între saponinele sterolice și colesferolul celular.

Așa cum s-a mai specificat, în urma aplicării metodei lui Tschesche și Wulff s-a putut demonstra că nu există nici un paralelism între capacitatea hemolitică și intensitatea tendinței de formare a colesferidelor. În orice caz această proprietate nu este valabilă pentru saponinele triterpenice care nu formează colesferide dar care, datorită însușirilor tensioactive, favorizează absorbția în intestin.

Prin iritarea mucoasei bucale, gastrice și a esofagului, produc creșterea secreției salivare și stimularea secreției bronhice, fluidificarea mucusului și îndepărtarea lui. Aceste acțiuni au loc la administrarea în doze mici a saponinelor, doze pentru care sînt, de altfel, folosite în terapeutică ca expectorante. În schimb, în doze mari, saponinele au acțiune emetică.

În ce privește mecanismul de acțiune al saponinelor în terapia expectorantă, se explică prin excitarea terminațiilor vagale, prin acțiunea asupra receptorilor colinergici, reglînd secrețiile bronșice și stimulînd pe cale reflexă fluidificarea secreției și ușurînd, prin aceasta, expectorația.

De asemenea, posedă proprietăți sternutatorii și produc sîngerarea gingiilor.

Saponinele produc creșterea diurezei și a transpirației.

Acțiunea hemolitică a saponozidelor este potențată de prezența lecitinelor care nu sînt fixate de colesferol.

Deoarece, în apă, saponinele se dizolvă dînd soluții coloidale, trec greu prin membranele semipermeabile. Aceasta face ca ele să se absoarbă

greu la nivelul intestinului subțire, ceea ce explică de ce pot fi ingerate cantități mari de alimente cu conținut bogat în saponine fără ca acestea să producă accidente. Este cazul, îndeosebi, al saponinelor triterpenice, foarte bogat reprezentate în unele alimente (sfecă, halva, halviță etc.).

Saponinele sterolice, în schimb, se absorb mai ușor și sînt mai rezistente față de enzimele din intestin care le-ar putea hidroliza conducînd la agliconi insolubili, așa cum se întîmplă cu cele triterpenice. În felul acesta se explică de ce saponinele sterolice sînt mai toxice. Datorită proprietăților lor tensioactive au însă o influență importantă asupra altor substanțe active, ingerate, cărora le favorizează absorbția prin scăderea tensiunii superficiale la nivelul vilozităților intestinale. Așa este cazul cu heterozidele cardiotonice, alcaloizii din curara etc.

Saponinele, datorită acelorăși proprietăți tensioactive, măresc permeabilitatea vaselor sanguine la nivelul capilarelor, ceea ce mai poate explica, în parte, și acțiunea lor hemolitică. În ce privește mecanismul acțiunii diuretice, nu este încă bine explicat, dar se pare că se datorește acțiunii iritante a saponinelor asupra epiteliului renal, ceea ce mărește, în ultimă instanță, traficul unor substanțe cu acțiunea diuretică la nivelul rinichiului. Administrarea intravenoasă a saponinelor provoacă moartea, după convulsii și dispnee, prin oprirea inimii în sistolă și paralizie respiratorie.

În doze subletale, ingerarea saponinelor provoacă salivăție, vomă, strănut, diaree, pierderea apetitului, paralizie.

În altă ordine de idei, saponinele au acțiune stimulatorie asupra semînțelor în germinare, asemănător fitohormonilor de creștere.

Întrebuintări. Produsele cu saponine sînt folosite în farmacie pentru obținerea medicamentelor cu acțiune emetică și expectorantă. În tehnologia farmaceutică sînt utilizate ca agenți de emulsionare, datorită acelorăși proprietăți de tenside, despre care s-a vorbit mai sus. Ele își găsesc o largă aplicabilitate în tehnică drept detergenți și spumefianți. Cel mai frecvent sînt utilizate în industria textilă ca agenți de spălare.

În alimentație, saponinele sînt folosite pentru obținerea unor băuturi spumoase, a cremelor de patiserie, a halviței și halvalei. În sfîrșit, sînt tot atît de mult folosite în cosmetică pentru prepararea pastelor de dinți, a cremelor și a spray-urilor spumante.

TABELUL 82

Produse vegetale mai importante cu saponine

Denumirea produsului	Familia și specia	Saponina		Indicele hemolitic
		Conținut %	Natura	
1	2	3	4	5
<i>Primulae rhizoma cum radicibus</i>	<i>Primula veris</i> L. <i>Primula elatior</i> (L.) Hill et <i>P. species</i>	5—10	ac. primulic ac. primulic triterpenică	3000 3000
<i>Saponariae rubrae radix</i>	<i>Saponaria off.</i> L.	5—10	saporubina triterpenică	1700
<i>Saponariae albae radix</i>	<i>Gypsophila paniculata</i> L.	15—20	saponinum album triterpenică	2500—3900

1	2	3	4	5
<i>Liquiritias radix</i>	<i>Glycyrrhiza glabra</i> L.	6—18	glicirizina triterpenică	—
<i>Polygalae herba</i>	<i>Polygala amara</i> L.	1	triterpenică	3300
<i>Senegae radix</i>	<i>Polygala senega</i> L.	10	senegină triterpenică	2500—4500
<i>Hippocastani semen</i>	<i>Aesculus hippocastanum</i> L.	10—25	escina triterpenică	4800
<i>Sapindi fructus et semen</i>	<i>Sapindus saponaria</i> <i>Sapindus utilis</i> L.	10—15 68	triterpenică triterpenică	— —
<i>Koelreuteriae semen</i>	<i>Koelreuteria paniculata</i> Laxm.	3	triterpenică	—
<i>Equiseti herba</i>	<i>Equisetum arvense</i> L.	6—8	ecvisetina triterpenică	200
<i>Quillayae cortex</i>	<i>Quillaya saponaria</i> Mol.	10	quillaia-saponina triterpenică	2500—4500
<i>Betulae folium</i>	<i>Betula species</i>	3	triterpenică	—
<i>Herniariae herba</i>	<i>Herniaria glabra</i> L.	3	herniarina triterpenică	1500—3000
<i>Hederae folium</i>	<i>Hedera helix</i> L.	—	hederină triterpenică	400
<i>Virgaureae herba</i>	<i>Solidago virgaurea</i> L.	—	ac. poligalic ac. oleanolic baiogenin	3000
<i>Panax ginseng radix</i>	<i>Panax ginseng</i> C. A. Meyer	1	triterpenică	—
<i>Sarsapurillae radix</i>	<i>Smilax species</i>	—	sarsaponină steroidică	4000
<i>Yuccae radix</i>	<i>Yucca species</i>	—	yucconină steroidică	—
<i>Agavae folium et radix</i>	<i>Agave species</i>	—	steroidică	—
<i>Dioscoreae tubera</i>	<i>Dioscorea deltoidea</i>	—	dioscina steroidică	—
<i>Digitalis folium</i>	<i>Digitalis species</i>	—	digitonină gitonină și tigonină steroidice	—
<i>Verbasci flores</i>	<i>Verbascum thapsiforme</i> L. <i>V. phlomoides</i> L.	— —	triterpenică steroidică triterpenică steroidică	4500 4500
<i>Solani laciniati folium</i>	<i>Solanum laciniatum</i>	2	steroidică	—

Bibliografie

1. WAGNER H., S. BLADT, E. M. ZGAINSKI — Plant Drug Analysis, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Tokio, 1984, 51.
2. GRIGORESCU EM., U. STĂNESCU — Farmacognozie, vol. IV, IMF Iași, 1982, 38.
3. CIULEI I., L. SOMMER, V. ISTUDOR — Farmacognozie, vol. I, IMF București, 1979.
4. TEUSCHER E. — Pharmakognosie, Akademie-Verlag, Berlin, 1978, 174.
5. RUSSO G. — Fitoterapia 2, 1971, 61.
6. STAHL E. — Chromatographische und mikroskopische Analyse von Drogen, G. Fischer Verlag, Stuttgart, 1970.

10.1. Produse ce conțin saponozide triterpenice

10.1.1. Primulae rhizoma cum radicibus

Produsul este constituit din rădăcinile și rizoamele speciilor *Primula officinalis* (L.) Hill. (sin. *Primula veris* L.) și *Primula elatior* (L.) Grubb. (*Primulaceae*), denumite popular ciuboțica cucului.

Aceste specii cresc prin fînețele și pășunile însoțite, prin luminișurile pădurilor din regiunile deluroase și montane ale Europei și Asiei de nord.

Sînt plante erbacee, vivace prin rizomul lor, scurt și oblic, din care pornesc numeroase rădăcini subțiri, filiforme. Frunzele dispuse într-o rozetă bazilară, au o formă elipsoidală ce se îngustează brusc într-un pețiol aripat. Marginea frunzelor este inegal dințată, ondulată, cu nervație reticulată. Din cauza numeroșilor peri frunzele capătă o culoare verde-cenușie, mai ales de partea inferioară. Din centrul acestor rozete de frunze, primăvara se dezvoltă tulpina scapiformă înaltă de 15—30 cm, teminată cu o inflorescență umbeliformă, pendulă la început, erectă mai târziu.

Florile galben-portocalii (*Primula officinalis*) sau alb-gălbui (*Primula elatior*), sînt pentamere, cu un caliciu tubulos terminat cu 5 lobi lat-ovați. Corola campanulat-infundibuliformă formează un tub mai lung decît caliciul. Androceul izostemon. Gineceul cu placentatie centrală, stilul terminat cu un stigmat globulos care, prin lungimea sa, determină heterostilia florilor, completează caracteristica acestora. Fructul este o capsulă. Înfloarește din martie pînă în aprilie.

Obținerea produsului. Rizomul și rădăcinile se recoltează primăvara, de la apariția rozetei de frunze bazilare pînă la formarea fructelor. Acestea se scot cu hîrlețul din pămînt, se scutură, se spală rapid într-un curent puternic de apă pentru a nu dizolva saponinele, se lasă să se svină cîteva zile după care se usucă, la soare, sau în poduri cu acoperișuri de tablă, precum și în uscătorii la 40—50°C.

Caractere macroscopice. Rizomii obținuți de la cele două specii sînt scurți, cilindrici, drepți sau recurbați, cu suprafața neregulată și acoperită de numeroase nodozități ale tulpinilor și frunzelor, la partea lor superioară. Restul suprafeței rizomului este acoperit de numeroase rădăcini secundare, filiforme, care îl învelesc și care împiedică observarea sa înainte de a fi îndepărtate complet. În produsul oficial rizomul este însoțit totdeauna de rădăcinile sale.

Rizomii sînt lungi de aproximativ 2—10 cm și groși de aproximativ 0,5 cm. Rădăcinile, în schimb, au 1 mm grosime și sînt lungi pînă la 10 cm. Fractura este netedă, granulară.

Culoarea rizomilor primei specii este albicioasă pe cînd la *P. elatior*, brună sau roșie brună.

Uscate, rădăcinile prezintă un miros aromat, de anason la *P. officinalis* și de salicilat de metil la *P. elatior*, pe cînd în stare proaspătă sînt inodore. Gustul este iritant.

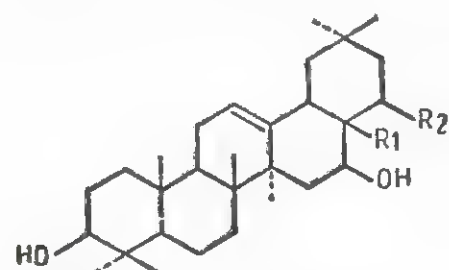
Caractere microscopice. Secțiunea transversală a rizomului prezintă un parenchim cortical delimitată la exterior de o epidermă, iar la interior de o endodermă și un pericicl pluristratificat. Fasciculele libero-lemnoase, în număr de 12—20 sînt dispuse pe un cerc limitat la interior de măduvă. Uneori se evidențiază un început de structură secundară.

Rădăcinile prezintă o structură primară cu 6—8 fascicule libero-lemnoase.

Celulele parenchimatice din structura rizomului și rădăcinilor conțin granule de amidon.

Impurificări. Rădăcinile speciei *Primula officinalis* se pot confunda cu rădăcinile speciei *Cynanchum vincetoxicum* (L.) Pers., datorită marilor asemănări. Pot fi însă decelate cu ușurință prin reacția de culoare pe care o dau cu H_2SO_4 conc. secțiunile transversale ale rădăcinilor: în roz de (*Primula officinalis*), (brun-negricioasă (*Cynanchum vincetoxicum*)).

Compoziția chimică. Produsul conține 5—10% saponine triterpenice. Atât *P. officinalis* cât și *P. elatior* conțin câte o saponină de bază, predominantă cantitativ, și care poartă denumirea de acid primulic A, respectiv acid elatioric sau primula-saponinan A. Ambele saponine reprezintă glicozidele aceluiași aglicon, un alcool triterpenic, denumit primulagenol A. Astăzi se admite că agliconul genuin este protoprimulagenol A. Au mai fost izolați agliconii: priverogenolii A și B și derivații lor acetilați, acidul echinocistic, ale căror structuri sînt date în figura 366.



primulagenol A	$R_1 = CH_2OH, R_2 = H$
priverogenol A	$R_1 = CHO, R_2 = OH$
primulagenol D	$R_1 = CHO, R_2 = H$
genol d	$R_1 = CH_3, R_2 = H$
genol j	$R_1 = CH_2OH, R_2 = OH$

Fig. 366 — Structurile chimice ale agliconilor

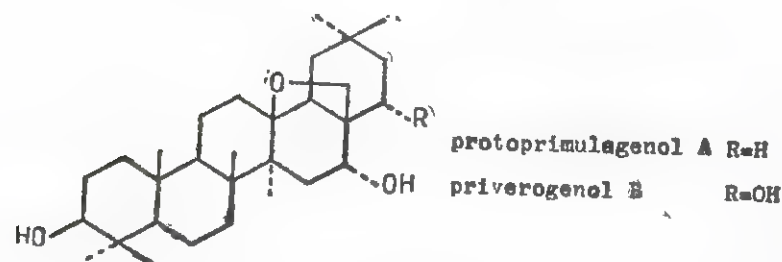


Fig. 367 — Structurile chimice ale protoprimulagenolului A și priverogenolului B

Catena glucidică a acidului primulic este formată din glucoză, acid glucuronic și galactoză, iar a acidului elatioric din două molecule de glucoză, galactoză și ramnoză.

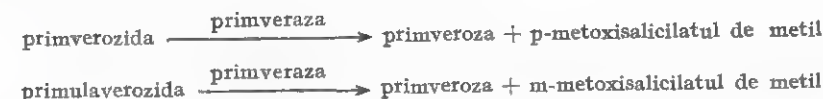
P. officinalis mai conține acizii primulic B și C iar *P. elatior*, încă opt saponozide neutre, cu agliconi indicați convențional cu litere de la a la j, alături de dehidro-28-primulagenol A, și cinci saponine acide cu agliconi ca acidul echinocistic, priverogenolii A și B etc. (Tschesche și Ziegler, 1966).

Cercetările lui Tschesche și ale colaboratorilor săi au arătat că din totalul sapogenolilor care alcătuiesc saponozidele din *P. officinalis*:

48% reprezintă primulagenol A, 19% priverogenol A, 16% priverogenol A-16-monoacetat, 5% priverogenol B-monoacetat, pe cînd din sapogenolii conținuți de *P. elatior*, 89% reprezintă primulagenol A, 6% 28-dehidro-primulagenol A (= primulagenol D), 1% acid echinocistic.

Conținutul în saponine crește în rizomii acestor specii în primii patru ani dar, în general, se ajunge la concentrația maximă după 2—3 ani. În timpul conservării, după cinci ani de păstrare, conținutul în saponine poate să scadă sub 50%.

Alături de triterpenoide se mai găsesc, în compoziția chimică a produsului, două heterozide, primverozida și primulaverozida. Acestea dau, prin hidroliză, doi agliconi de natură aromatică și o diholozidă specifică, primveroza (constituită din xiloză și glucoză).



În cantitate mică se găsește un ulei volatil (0,10—0,30%) care imprimă mirosul rădăcinii uscate și în compoziția căruia se găsesc cei doi esteri salicilici proveniți prin hidroliza glicozidelor respective, în timpul uscării produsului. Produsul mai conține amidon, enzime și o substanță iritantă.

Reacții de identificare

1. Decoctul trebuie să dea, prin agitare, o spumă persistentă.
 2. Extractul cloroformic tratat cu anhidridă acetică, la care se adaugă acid sulfuric concentrat trebuie să dea, la zona de contact, un inel roșu violaceu.
 3. Secțiunile în *Primulae radix* nu trebuie să dea la umectare cu acid sulfuric concentrat o colorație roșie portocalie. Această reacție diferențiază produsul *Veratri radix*. Nu trebuie să apară de asemenea colorația brun închis sau neagră caracteristică pentru *Vincetoxici rhizoma*.
- Indicele hemolitic al rădăcinilor de ciuboțica cucului este cuprins între 2300—3000.

Examen cromatografic — F.R. ed. a X-a și generalități saponine.

Acțiune și întrebuințări. Datorită saponinelor, se folosește ca expectorant și fluidifiant al secrețiilor bronșice. În cantitate mai mare este un emetic. Se administrează sub formă de infuzie și decoct. La noi în țară înlocuiește produsul de import *Senegae radix*.

Extractul uscat, obținut prin evaporarea produsului de epuizare cu apă alcalinizată, al rădăcinii de primulă, poartă denumirea de *Concentratum Primulae*.

Contribuții importante la studiul compoziției rădăcinii de primulă a adus, în țara noastră, Lucia Grecu (Teză de doctorat, IMF, Cluj-Napoca, 1973).

10.1.2. *Saponaria rubrae radix*

Produsul este constituit din rădăcinile plantei *Saponaria officinalis* L. (*Caryophyllaceae*), cunoscută sub denumirea populară de săpunăriță sau ciuin.

Specia este răspândită în Europa și Asia și crește pe locuri nisipoase, de-a lungul piraiei și drumurilor, prin șanțuri, pe lângă gardurile gospodăriilor, de la șes până la munte.

Saponaria officinalis L. are un rizom gros, ramificat, cu numeroși muguri din care se dezvoltă stoloni și tulpini aeriene drepte, înalte de 30–70 cm. Frunzele sînt opuse, oval-lanceolate cu 3–5 nervuri. Florile alcătuite pe tipul 5 sînt alb-roșee, plăcut mirositoare și grupate în cime terminale corimbiforme, mult ramificate. Caliciul este tubulos, iar corola liberă formată din 5 petale îngustate spre bază în „unghie”, puternic lăpate spre margine, prezintă fiecare cite 2 „unghuicule” a căror totalitate formează coronula. Cele 10 stamine sînt dispuse pe 2 verticile. Gineceul este bicarpelat, iar fructul o capsulă. Înflorește din iunie pînă în septembrie.

Obținerea produsului. Recoltarea se face toamna pînă în noiembrie cînd conținutul în saponine este cel mai ridicat. Mai tîrziu acesta poate să scadă la 50%. După scoaterea din pămînt, părțile noduroase ce conțin muguri, de la partea superioară a rizomului, se taie și se reîngroapă pentru asigurarea reproducătorilor. Restul rădăcinilor se spală într-un curent rapid de apă, se svîntă, se taie în bucăți de 5–10 cm și se usucă în strat subțire, la soare sau în poduri bine aerisite.

Caractere macroscopice. Produsul este format din bucăți cilindrice de rizomi, rădăcini și stoloni, care se recunosc prin nodozitățile circulare, avînd doi muguri opuși. Fragmentele de rădăcini și rizomi sînt striate longitudinal, uneori cu sbîrcituri provenite din uscare și au dimensiuni ce pot să atingă 3–20 cm lungime și 6 mm grosime. La exterior au o colorație brun roșietică, de unde și denumirea produsului.

La interior scoarța de culoare albă se detașează ușor de lemnul galben.

Produsul este prevăzut cu un miros slab, iar gustul este la început dulceag și mucilaginos, apoi ușor amărui și iritant. Pulberea mirosită sau inhalată produce strănut.

Caractere microscopice. Examinată la microscop, secțiunea transversală prezintă un suber de culoare brună sub care se găsește un parenchim cortical, lipsit de amidon, dar bogat în druze mari de oxalat de calciu. Liberul este dispus radiar. Zona lemnoasă este formată dintr-un parenchim celulozic nesclerificat în care se găsesc dispuse dezordonat numeroase vase de lemn.

În structura stolonilor zona lemnoasă se caracterizează prin benzi alternative de parenchim lemnos sclerificat și nesclerificat, iar în centru prin prezența măduvei.

Compoziția chimică. În rădăcina de saponaria se găsesc 2–5% saponozide triterpenice, denumite global saporubină sau acid saporubinic. Prin hidroliza saponinelor se obține un amestec de sapogenoli dintre care cel mai important se numește gipsogenol. Compușii denumiți saponozida A, B, C, D sînt glicozide ale gipsogenolului și diferă, între ele, prin catena glucidică.

O altă saponozidă izolată din acest produs și care a fost caracterizată, este saponarozida, xilozida acidului gipsogenic.

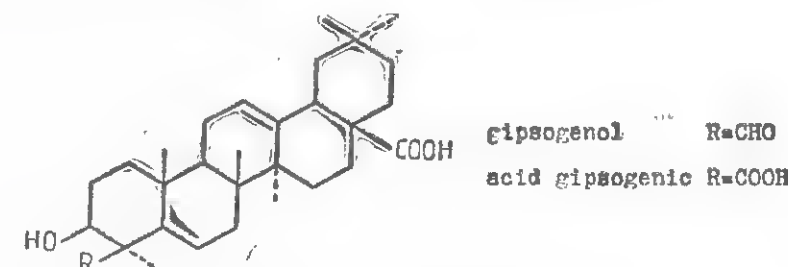


Fig. 368 — Structurile chimice ale gipsogenolului și acidului gipsogenic

Partea aeriană a plantei conține o C-flavonozidă numită saponarina sau vitexina, care este 8-C-glucozida apigenolului.

Mai conține oze, gume și lactozină, o holozidă care pune în libertate, prin hidroliză, galactoză, lipide (0,12%), ulei volatil (0,18%), substanțe minerale 6–8%.

Reacții de identificare, dozare, vezi generalități.

Acțiune și întrebuințări. Produsul se folosește ca expectorant, diuretic, depurativ sub formă de decoct 1,5%. Înlocuiește produsul *Senegae radix* iar în industria alimentară și textilă se folosește pentru proprietățile spumefiante și detergente.

Bibliografie

1. GRIGORESCU EM., U. STĂNESCU — Farmacognozie vol. IV, IMF Iași, 1982.
2. CIULEI I., L. SOMMER, V. ISTUDOR — Farmacognozie vol. I, IMF București, 1979 219.

10.1.3. *Saponaria albae radix*

Acest produs este alcătuit din rădăcinile și rizoamele plantei *Gypsophila paniculata* L. (*Caryophyllaceae*), denumită popular ipcărigă, floarea miresii, ciuin alb.

Gypsophila paniculata L. este o plantă perenă, cu o tulpină puternic ramificată, de culoare albastră-verzuie, cu florile albe sau ușor rozee,

dispuse într-o inflorescență (panicul). Înfloarește din iunie până în septembrie.

Obținerea produsului. Recoltarea se face ca la saponaria roșie, însă datorită dimensiunilor voluminoase se taie și se despică longitudinal sau în falii, apoi se usucă la soare sau artificial la 40–50°C.

Caractere macroscopice. Produsul este format din bucăți mari, cilindrice sau tăiate, uneori ramificate sau de forme neregulate. La noduri prezintă resturi de ramuri sau radicele. La exterior, fragmentele de produs sînt acoperite cu un suber prevăzut cu striuri longitudinale profunde și unele transversale, mai puțin adînci.

Se prezintă în bucăți de lungimi diferite iar grosimea poate să ajungă pînă la 4–5 cm sau chiar mai mult.

Culoarea, la exterior, este albicioasă pînă la brun deschis, iar la interior albă. Gustul și mirosul sînt identice cu cele ale produsului *Saponariae rubrae radix*. Pulberea este sternutatorie.

Caractere microscopice. Secțiunea transversală prezintă la exterior un suber redus, un parenchim cortical, de asemenea redus, dar străbătut de liberul secundar alcătuit din fascicule liberiene ondulate, ascuțite la capăt și separate între ele prin raze medulare ce se largesc către exterior. Lemnul secundar este divizat și el de razele medulare; este nesclerificat și dispus în dreptul fasciculelor liberiene ceea ce îi dă aspect radiar. În toate țesuturile sînt prezente celule cu druze de oxalat de calciu.

Compoziția chimică. Acest produs este mult mai bogat în saponine triterpenice decît celălalt sort. Conținutul în saponine poate ajunge pînă la 15–20% și chiar mai mult. Componentul principal este gipsofilasaponina, sau gipsozida care pune în libertate, prin hidroliză, gipsogenolul și o parte glucidică formată din acid glucuronic, arabinoză, glucoză, galactoză, ramnoză, fucoză și 3 molecule de xiloză.

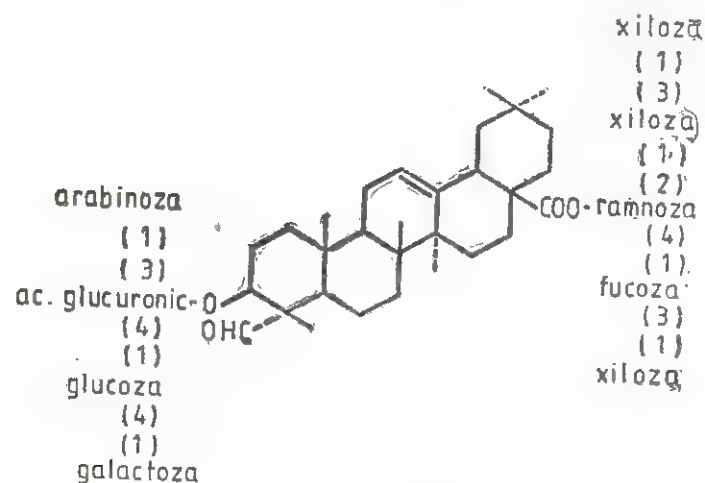
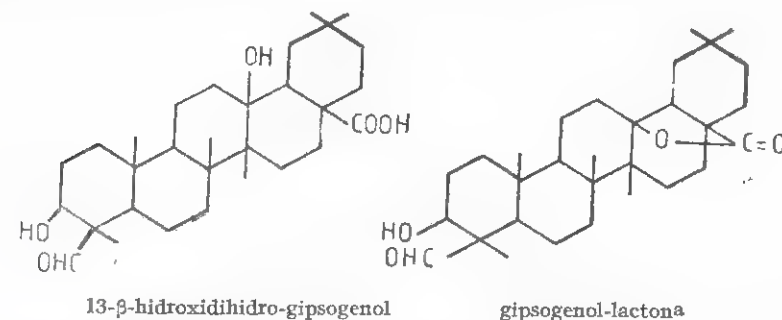


Fig. 369 — Gipsozida A

În urma unui studiu amănunțit, prin fracționarea saponalbinei, cum mai este numit totalul saponinic din saponaria albă, s-a parvenit a se izola trei saponozide notate cu literele A, B și C și ai căror genoli sînt, respectiv, gipsogenolul, gipsogenol-lactona și 13-β-hidroxi-dihidro-gipsogenolul.



Reacții de identificare și dozare vezi generalități.

Acțiune și întrebuințări. *Saponariae albae radix* prezintă, datorită conținutului în saponine, aceeași acțiune ca *Saponariae rubrae radix*. Gipsozida, ca atare prelungeste acțiunea narcoticelor ca și efectul convulsivant al analepticelor.

Se folosește în cantitate mare în industria alimentară și textilă pentru proprietățile tensioactive, ca detergent, agent de spălare, agent de înmuiere. Reprezintă materia primă pentru obținerea saponinei comerciale.

Bibliografie

1. RAFINSKI G., J. ALKIEWICZ — Herba Pol., 1974, 20 (1), 75.

10.1.4. Liquiritiae radix

Reprezintă rădăcinile și stolonii decorticați sau nedecorticați ai plantei *Glycyrrhiza glabra* L. (*Leguminosae*), denumită popular lemn dulce.

Planta este originară din Europa centrală iar la noi în țară crește spontan în Dobrogea.

Glycyrrhiza glabra este o plantă erbacee, vivace cu rizom central gros din care se dezvoltă numeroși stolonii orizontali subterani și o rădăcină pivotantă. Porțiunile terminale ale stolonilor se continuă cu tulpini aeriene și rădăcini. Acestea la rîndul lor emit alți stolonii din care se vor dezvolta alte tulpini aeriene, astfel formîndu-se adevărate colonii. Tulpinile aeriene ce pot atinge pînă la 2 m înălțime, poartă frunze alterne, imparipenat-compuse cu 11–15 foliole eliptice, lipicioase din cauza numeroșilor peri glandulari dispuși îndeosebi pe partea inferioară. Florile de tip papilionaceu au corola violetă și sînt dispuse în raceme axilare. Fructul,

o păstaie dreaptă, turtită, glabră, coriace, de culoare cafenie, este indehiscent.

Produsul vegetal poate fi furnizat de mai multe varietăți ale speciei, care prezintă anumite particularități.

Glycyrrhiza glabra var. *glandulifera* Walds. et Kit. prezintă tulpini pubescente cu flori violet și fără stoloni. Se întâlnește în regiunea centrală și sudică a părții europene a Rusiei și în Europa orientală. Furnizează licviriția „de Rusia”.

G. glabra var. *typica* Reg. et Herd. este glabră, cu flori de culoare albastră și are rădăcina principală lungă de aproximativ 1 m și numeroși stoloni ce pot atinge 1—5 m lungime. Planta trăiește în jurul Mării Mediterane, furnizând sortul „de Spania”.

G. glabra var. *pallida* Boissier prezintă flori alb-roșee și crește în Asia, iar sortul furnizat este cel „de Siria”.

A fost cunoscută încă din antichitate și pomenită în operele sale de Galen. *Succus Liquiritiae*, a fost prescris de Alexander Tralianus încă în secolul VI al erei noastre.

Obținerea produsului. Se recoltează de la plante de 3—4 ani. Pentru aceasta, toamna sau primăvara, se sapă șanțuri sau gropi în jurul sistemului radicular al plantei pentru a-l scoate în întregime din pământ. Se scutură de resturile de pământ după care se taie coletul cu mugurii și o parte din rădăcina principală ce se îngroapă pentru asigurarea reproducerii. Rădăcinile se lasă 2—3 ore în aer liber pentru a se ofili după care se scutură din nou și se spală repede, într-un curent puternic de apă, pentru a evita dizolvarea principiilor active.

Părțile necorespunzătoare se taie dar nu se aruncă, ci se reîngroapă în pământ; se lasă să se svînte de apă și apoi toată cantitatea de rădăcini recoltată se strînge în grămezi care se acoperă cu paie sau stuf. Se lasă timp de 10—15 zile, interval în care are loc o fermentare prin care polizaharidele sînt hidrolizate iar culoarea se intensifică, căpătînd o nuanță galbenă. După acest tratament se taie în bucăți lungi de 20—25 cm sau în felii, se despică longitudinal dacă este cazul sau, în sfîrșit, se decortică pînă la stratul de culoare galbenă. Se supune apoi uscării la soare sau artificial la 35—40°C.

Caractere macroscopice. Produsul nedecorticat se prezintă sub forma unor bucăți cilindrice, drepte sau ușor curbate, lungi de aproximativ 4—15 cm și groase de 1,5 cm, cu suprafața externă brun cenușie, străbătută de numeroase striuri longitudinale. Fragmentele sînt dure, compacte, iar fractura este fibroasă și colorată în galben. La exterior culoarea este brun cenușie.

Produsul nedecorticat mai poartă denumirea *Liquiritiae radix cruda, naturalae, non decorticata, non mundata*.

Rădăcina decortăată este constituită din fragmente lipsite de suber și o parte din parenchimul cortical. Fragmentele sînt cilindrice, mult mai lungi ca cele nedecorticate, de 30—40 cm și groase de 2—3 cm, colorate în galben citrin. Pe suprafața lor se observă adesea fibre desprinse în urma decorticării. Produsul provenit din stoloni prezintă dimensiuni mai reduse.

Licviriția decortăată poartă denumirea de *Liquiritiae radix mundata* sau chiar *bismundata*, cînd operația se efectuează de două ori. Mirosul

produsului este slab caracteristic iar gustul dulce la început devine apoi puțin amar și iute.

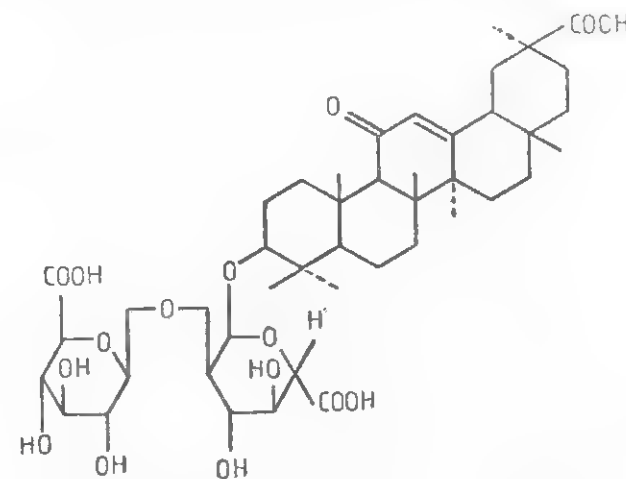
Caractere microscopice. Secțiunea transversală practăată în rădăcina de *Glycyrrhiza glabra* se caracterizează prin prezența numeroaselor fascicule libero-lemnoase cuneiforme, despărțite între ele prin largi raze medulare. Caracteristică este partea liberiană, a fascicolului libero-lemnos, alcătuită dintr-un liber filiform nesclerificat însoțit de o parte și de alta de pachete de fibre liberiene sclerificate. Liberul nesclerificat, care la microscop se observă ca o masă compactă, puternic colorată în roșu de către carminul alaunat este alcătuit din celule de liber primar, comprimate și strîns lipite între ele, din cauza dezvoltării pachetelor de fibre liberiene și a razelor medulare. Datorită acestui aspect compact, caracteristic, liberul poartă în acest caz denumirea de cheratenchim.

În zona de lemn, se observă fascicule lemnoase cuneiforme, alcătuite din parenchim lemnos sclerificat și în care sînt incluse vase mari de lemn. Fasciculele sînt despărțite, între ele, prin largi raze medulare alcătuite din parenchim lemnos nesclerificat.

Stolonii se deosebesc de rădăcinile propriu-zise prin prezența, în centrul secțiunii, a parenchimului medular.

Pulberea de culoare galben-deschisă examinată la microscop prezintă fragmente de vase, în formă de butoiș, reticulate sau punctate. De asemenea se observă numeroase fibre însoțite de celule cu cristale prismatice de oxalat de calciu. În celulele parenchimului cortical sau cilindrului central sînt prezente numeroase druze de oxalat de calciu și granule de amidon.

Compoziția chimică. Produsul conține între 2,3 și 12% glicirizină sau acid glicirizinic, o saponină triterpenică glicozidată, care prin hidroliză pune în libertate agliconul, numit acid gliciretinic sau gliciretic (acid-β-hidroxi-11-oxo-12-oleanen-carboxilic) și două molecule de acid glucuronic. Carboxilii liberi ai acidului glucuronic sînt saturați cu ioni de potasiu și calciu.



glicirizina

Cu alte cuvinte, glicirizina este bisglucuronozida acidului gliciretinic sub formă de sare de potasiu și calciu. În structura sa cele două molecule de acid glucuronic sînt legate (1-2) glicozidic de hidroxilul din poziția 3.

Un element caracteristic pentru structura glicirizinei, a acidului gliciretinic mai bine zis, este prezența grupării cetonice din poziția 11, așa cum se întâlnește la hormonii corticosteroizi. Acest element structural are profunde implicații farmacodinamice.

A fost identificat și un derivat al acidului gliciretinic, numit acid glabric, și care este acid 18-hidroxigliciretinic. În schimb, radicalul carboxil de la C₃₀ poate să fie în stare redusă și atunci rezultă aldehida și alcoolul corespunzător, ambele existente în produs. Acidul glabrovaic este 3,21-dihidroxi-11-ceto-29-carboxil-oleanenul.

În totalitate, în *Liquiritiae radix*, au fost determinați cel puțin 22 compuși cu structură triterpenică dintre care 18 posedă funcție acidă, cum ar fi acidul licvoric, acidul licviritic, acidul 24-hidroxi-licviritic sau acidul licviridiolic.

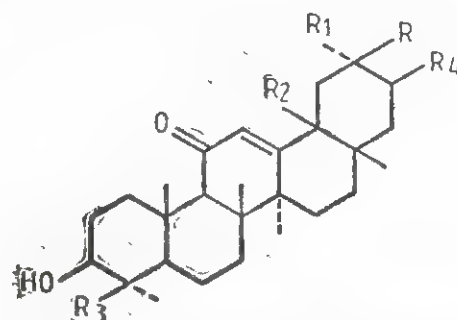


Fig. 370 — Structurile chimice ale agliconilor acid gliciretinic $R=COOH$, $R_1=H$, $R_2=H$, $R_3=H$, $R_4=H$
gliciretaldehida $R=CHO$, $R_1=H$, $R_2=H$, $R_3=H$, $R_4=H$
gliciretol $R=CH_2OH$, $R_1=H$, $R_2=H$, $R_3=H$, $R_4=H$
acid glabric $R=COOH$, $R_1=H$, $R_2=OH$, $R_3=H$, $R_4=H$
acid glabrovaic $R=H$, $R_1=COOH$, $R_2=H$, $R_3=H$, $R_4=OH$
acid licviritic $R=H$, $R_1=COOH$, $R_2=H$, $R_3=H$, $R_4=H$
acid 24-hidroxicviritic $R=H$, $R_1=COOH$, $R_2=H$, $R_3=CH_2OH$, $R_4=H$
acid licviridiolic $R=H$, $R_1=COOH$, $R_2=H$, $R_3=CH_2OH$, $R_4=OH$
24-hidroxi-gliciretatul de metil $R=CO_2CH_3$, $R_1=H$, $R_2=H$, $R_3=CH_2OH$, $R_4=H$

Alături de aceștia se găsesc și unii esteri metilici ca licvoratul de metil sau 24-hidroxigliciretatul de metil.

Unele combinații sînt depozitate de funcția cetonă din poziția 11: acidul 11-desoxo-gliciretinic și acidul 11-desoxo-24-hidroxi-gliciretinic.

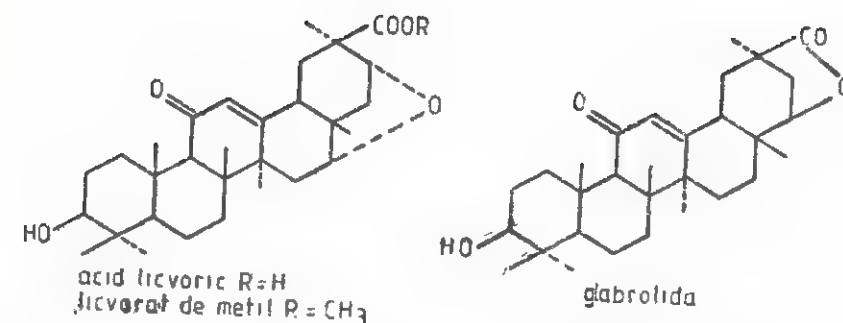


Fig. 371 — Structurile chimice ale acidului licvoric, licvoratului de metil și glabrolidei

Interesante s-au dovedit și combinațiile lactonice denumite glabrolide. Colorația galbenă a rădăcinilor este dată de componentele flavonoidice. Au fost identificate două flavone, licviritozida și după aceea neolicviritozida (V. I. Litvinenko, 1963). Alături de acestea se găsesc și calcone corespunzătoare, izolicviritozida și neolicviritozida.

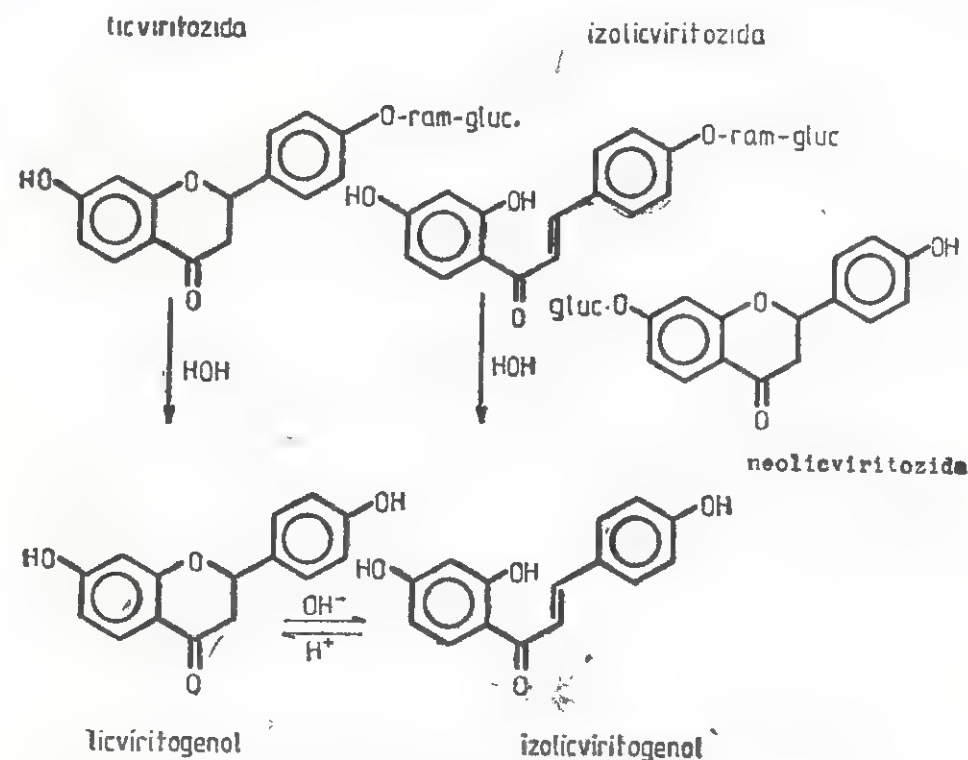


Fig. 372 — Relațiile structurale dintre compuși flavonici și calconici

În mediu alcalin licviritigenolul trece în izolicviritigenol, prin deschiderea nucleului piranic și revine la structura flavanonică în mediu acid.

Alături de acestea, au mai fost izolate două noi terpenilflavonoide; glabridina (izoflavonă) și glabrolul (Tamotsu și col., 1976).

Cumarinele sînt reprezentate prin licumarină care este o 6-acetil-5-hidroxi-4-metilcumarina, umbeliferonă și hernierină.

Rădăcina de lemn dulce conține fitosteroli dintre care unii prezintă proprietăți oestrogene. S-au identificat astfel β -sitosterolul și dihidrostigmasterolul.

Conține, de asemenea, mai multe oze, glucoză, manitol și zaharoză, pe baza cărora se face și identificarea chimică folosind proprietățile reducătoare ale acestora. S-au identificat apoi, substanțe rezinoase și asparagină (2–4%), substanțe minerale (4–6%).

Reacții de identificare. Pulberea de culoare galben-deschis, tratată cu acidul sulfuric concentrat, în timp se colorează în galben-oranj.

Analiza cromatografică pe strat subțire (E. Stahl): Silicagel G Merck acid (sol. 0,25% acid fosforic); sistem de solvenți: 1) cloroform-metanol (95:5); 2) n-butanol-acid acetic-apă (7:1:2). Revelare: 1) UV (254 nm); 2) aldehydă anizică + acid sulfuric conc. acid β -gliciretinic $R = 0,20 - 0,30$, spot 1) întunecat, 2) albastru-violet.

Dozare după metoda prevăzută de FR ed. a X-a (pag. 592).

Acțiune și întrebuințări. Produsul posedă acțiune expectorantă, anti-spastică, antiinflamatoare, diuretică, oestrogenă, bacteriostatică, anti-toxică, hipotensivă, antineoplazică.

Acidul gliciretinic ca și glicirizina imprimă acțiune expectorantă, iar datorită grupării cetinoce de la C_{11} , care mimează structura cortizonului, posedă acțiune antiinflamatoare, cortizonică și mineral corticoidă. Pentru ultimele acțiuni farmacodinamice se folosește, mai frecvent, glicirizatul de amoniu, cu activitate asemănătoare desoxicorticosteronei.

Glicirizina și acidul 18- β -gliciretinic se întrebuințează cu rezultate bune în tratamentul bolii lui Addison.

În dermatologie, acidul gliciretinic poate fi folosit sub formă de loțiuni, unguente, pulberi în tratamentul unor afecțiuni cutanate ca dermatite acute și cronice, neurodermite, psoriazis, eczeme.

Cea mai largă utilizare, însă, a găsit-o glicirizatul de amoniu, în tratamentul ulcerului gastric și duodenal, în tratamentul gastritelor și gastroduodenitelor.

Revers, apoi Malhuysen au arătat că licviriția prezintă o acțiune asemănătoare desoxicorticosteronei și o acțiune certă, proprie ACTH-ului, pentru care calități este indicată în tratamentul artritei reumatoide. Compușii flavonici imprimă o acțiune diuretică și spasmolitică, comparabilă cu cea a papaverinei, în timp ce compușii sterolici manifestă acțiune oestrogenă.

Datorită acțiunii spasmolitice și acțiunii antiinflamatorii, medicii olandezi (Revers, 1946–1948, Nelemans și Stamperius, 1949) au introdus preparatele pe bază de licviriție în tratamentul ulcerului gastric. Au fost folosite extractele brute, sucul de licviriție sau glicirizatul de amoniu. În tratamentul ulcerului s-a folosit medicamentul numit ROTER, corespunzător ULCEROTRATULUI din producția țării noastre, care inițial conținea și extract de licviriția.

Ca expectorant intră în compoziția speciilor pectorale și a preparatului *Concentratum pectorale*. Pentru mascarea gustului unor preparate mai puțin agreabile se utilizează sub formă de pulbere: *Pulvis Liquiritiae* și *Pulvis Liquiritiae compositus*, pulbere laxativ purgativă. Sub formă concisă intră în compoziția ceaiului antireumatic și ceaiului laxativ. Din aceste rădăcini se prepară *Succus Liquiritiae* utilizat ca excipient pilular.

Sub formă de sare sau ester acidul gliciretinic și glicirizic maschează gustul amar al unor substanțe greu de administrat pe cale orală (alcaloizi, cloramfenicol etc.). În amestec cu aspirina, sucul de licviriția prezintă acțiune antiinflamatorie, analgezică și antipiretică. Glicirizatul de berberină își pierde gustul amar și este folosit în tratamentul bolilor gastrointestinale pe fond alergic iar glicirizatul de piridoxină este mai activ ca piridoxina. În tratamentul gastritelor și ulcerelor au mai fost folosiți glicirizatul bazic de bismut sau de aluminiu (E. Bran, 1971).

Glicirizatul de amoniu a fost preparat în țara noastră de Cionga și Cucu (1952). Acesta mai este utilizat ca edulcorant în industria alimentară. Capacitatea de îndulcire este de 50 ori mai mare ca a zaharozei.

Doze: extractul fluid 2–5 g pe zi și mai mult, extractul moale 0,2–1 g pe zi și mai mult, extractul uscat 0,2–1 g pe zi și mai mult.

Bibliografie

1. GRIGORESCU EM., CIULEI I., I. STĂNESCU — Index fitoterapeutic, Ed. Medicală, 1986.
2. HABIBULLAH C. M., VINAD CHANDRA, PADMANABHAN C., DUTHA R. — Indian Practitioner, 32 (2), 1979, 119.
3. RUSSO G. — Fitoterapia, vol. 38, (4), 1967, 98.
4. TAKINO Y., KOSHIOKA M., SHIO-KAWA M., IASHII Y., MARUYAMA S., HIGASHINO M., HAYASHI T. — Planta Med., 36 (1), 1979, 74.

10.1.5. Senegae radix

Reprezintă rizomul și rădăcinile plantei *Polygala senega* L. (*Polygalaceae*), originară din regiunile muntoase ale Americii de Nord, din SUA și Canada. Se cultivă în multe state din SUA.

Caractere macroscopice. Produsul se prezintă sub forma unui rizom scurt, noduros, tuberizat prevăzut cu resturile tulpinilor aeriene și muguri. Rizomul se continuă cu rădăcina principală, rasucită în jurul axei centrale și prevăzută cu o creastă care se prelungește pe partea sa concavă pînă la vîrf. Partea convexă a rădăcinilor este străbătută de numeroase striuri transversale. Lungimea rădăcinilor este 8–12 cm, iar diametrul de 7–10 mm.

Culoarea la exterior, este galben-brună, iar fractura netedă. Regiunea corticală este albă, cornoasă, iar cea lemnoasă alb gălbuie. Mirosul este neplăcut, iritant, gustul mucilaginos, dulceag și iritant. Pulberea este iritantă și sialagogă.

Caractere microscopice. Secțiunea transversală practică sub regiunea rizomatoasă prezintă o structură secundară normală. O secțiune făcută în regiunea crestei se caracterizează printr-o dezvoltare exagerată a li-

berului secundar și o dezvoltare redusă a parenchimului cortical. Cambiul dă naștere, în partea opusă crestei, unei zone numite sulc, caracterizată prin dezvoltarea mai multor sectoare de parenchim lemnos nesclerificat. Această structură poartă numele de „seminormală”. Uneori în această zonă pot să apară fascicule libero-lemnoase mici, despărțite de raze medulare, alcătuind structura „anormală”.

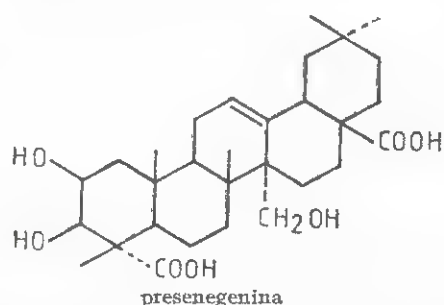
Celulele parenchimului cortical și al tuturor țesuturilor nu prezintă amidon sau oxalat de calciu după cum nu se constată prezența nici a fibrelor sau a celulelor pietroase.

Compoziția chimică. Produsul conține aproximativ 10% saponine triterpenice (amestec de glicozide și acizi triterpenici pentaciclici).

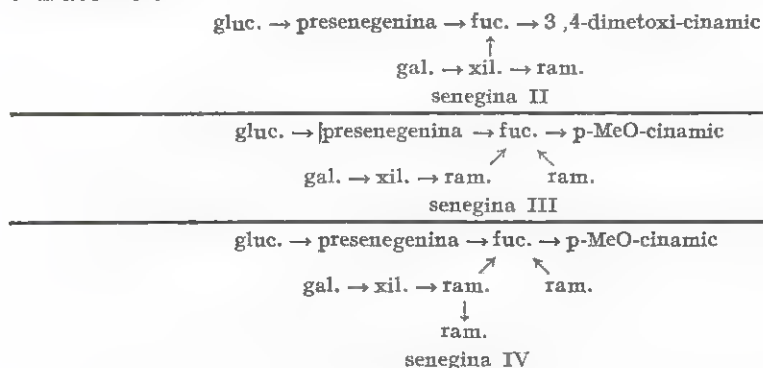
Din amestecul acesta, denumit inițial senegină, s-au separat patru saponozide diferite, seneginele I, II, III și IV.

Prin hidroliză acidă seneginele pun în libertate un aglicon, senegena și diferite oze plus acidul p-metoxi-cinamic.

Cercetări ulterioare au arătat că adevăratul aglicon al seneginelor este presenegenina stabilit prin hidroliză enzimatică cu ajutorul bacteriilor din sol.



Structurile catenelor glucidice ale seneginelor II, III și IV sînt următoarele :



gluc. = glucoză; fuc. = fructoză; ram. = ramnoză; xil. = xiloză; gal. = galactoză.

Alături de acești compuși produsul mai conține și alte glicozide acilate ale presenegeninei ca senegasaponinele A, B, C, D precum și acizi triterpenici ca acidul poligalic, acidul poligalacic, acidul quilaic și hidroxisenegenina, derivat al acidului poligalic.

De asemenea, rădăcina mai conține un ulei volatil constituit din salicilat de metil, valerianat de metil și acid salicilic, toți trei componenții provenind din descompunerea monotropitozidei (primverozida salicilatului de metil), α -spinasteril-glucozida și un poliol, poligalitolul.

Reacții de identificare și dozare (vezi generalități).

Acțiune și întrebuințări. *Senegae radix* se folosește sub formă de infuzii și decoctii 5—10%, ca expectorant. Produsul are și proprietăți antiinflamatoare atribuite unui acid triterpenic izolat de curind. La noi în țară a fost înlocuită cu *Saponariae radix* și *Primulae radix*.

Bibliografie

1. GRIGORESCU E., U. STĂNESCU — Farmacognozie, vol. IV, IMF Iași, 1982.

10.1.6. Hippocastani semen

Sint semințele arborelui *Aesculus hippocastanum* L. (*Hippocastanaceae*), cunoscut sub numele de castan sălbatic, castan porcesc.

Arbore înalt de 20–30 m, cu un ritidom solzos, de culoare brună, mult ramificat. Ramurile sale poartă muguri lipicioși, lucioși și frunze opuse, lung petiolate, digitat-compuse din 4–7 foliole obovate, cu marginea inegal-crenat serată, lungi de circa 20 cm și late de 8–10 cm. Florile zigomorfe sînt reunite în panicule compuse, terminale, erecte. Fructul este o capsulă cărnoasă, sferică, verde, cu numeroși ghimpi, avînd diametrul de 4–6 cm, ce se deschide prin 3 valve. Conține 1–3 semințe.

Obținerea produsului. Semințele se recoltează în lunile septembrie—octombrie, pe măsură ce cad din pom. Uscarea se face pe cale naturală și durează circa trei săptămâni. Se pot usca și artificial începînd, mai întîi, cu o uscare la 40° și continuînd la 60°C.

Caractere macroscopice. Semințele au o formă mai mult sau mai puțin semisferică, bombate pe o parte și plate pe cealaltă. Uneori semințele sînt deformate prin comprimare în interiorul fructului. Sînt lucioase, netede, grele, dure și prezintă o pată albicioasă corespunzătoare micropilului. Diametrul este cuprins între 2—4 cm, culoarea este brun-roșcată la exterior, alb gălbuie sau alb verzuie la interior, nu prezintă miros iar gustul este amar și neplăcut.

Compoziția chimică. Produsul conține un complex de saponine triterpenice denumit escină. Mai târziu, această denumire a fost atribuită componentului saponinic principal, și care prin hidroliză acidă pune în libertate un aglicon, numit escigenină sau escigenol.

Cercetările ulterioare au arătat că adevăratul aglicon al escinei este protoescigenolul, care se obține numai printr-o hidroliză menajată.

Dacă hidroliza se efectuează prin fierbere îndelungată în mediu acid se obține escigenolul, iar la refluxare cu alcool clorhidric saponozida furnizează izoescigenol.

Astăzi se consideră că în compoziția escinei clasice sînt incluși șase diferiți escinoli, 30 % aproximativ dintre aceștia constituind așa-numitul „component principal al escinei” (G. Wulff, R. Tschesche, 1969). El este

un glicozid ester al protoescigenolului în care glicozidarea se face cu acid glucuronic și glucoză, iar esterificarea cu acid acetic și tiglic.

Alături de componentul principal se găsesc doi izomeri, α - și β -escina, formă sub care se obține, cu câțiva ani în urmă, escina purificată. Cei-alți trei componenți sînt criptoescinele, denumite astfel după aspectul reacțiilor pe cromatogramă.

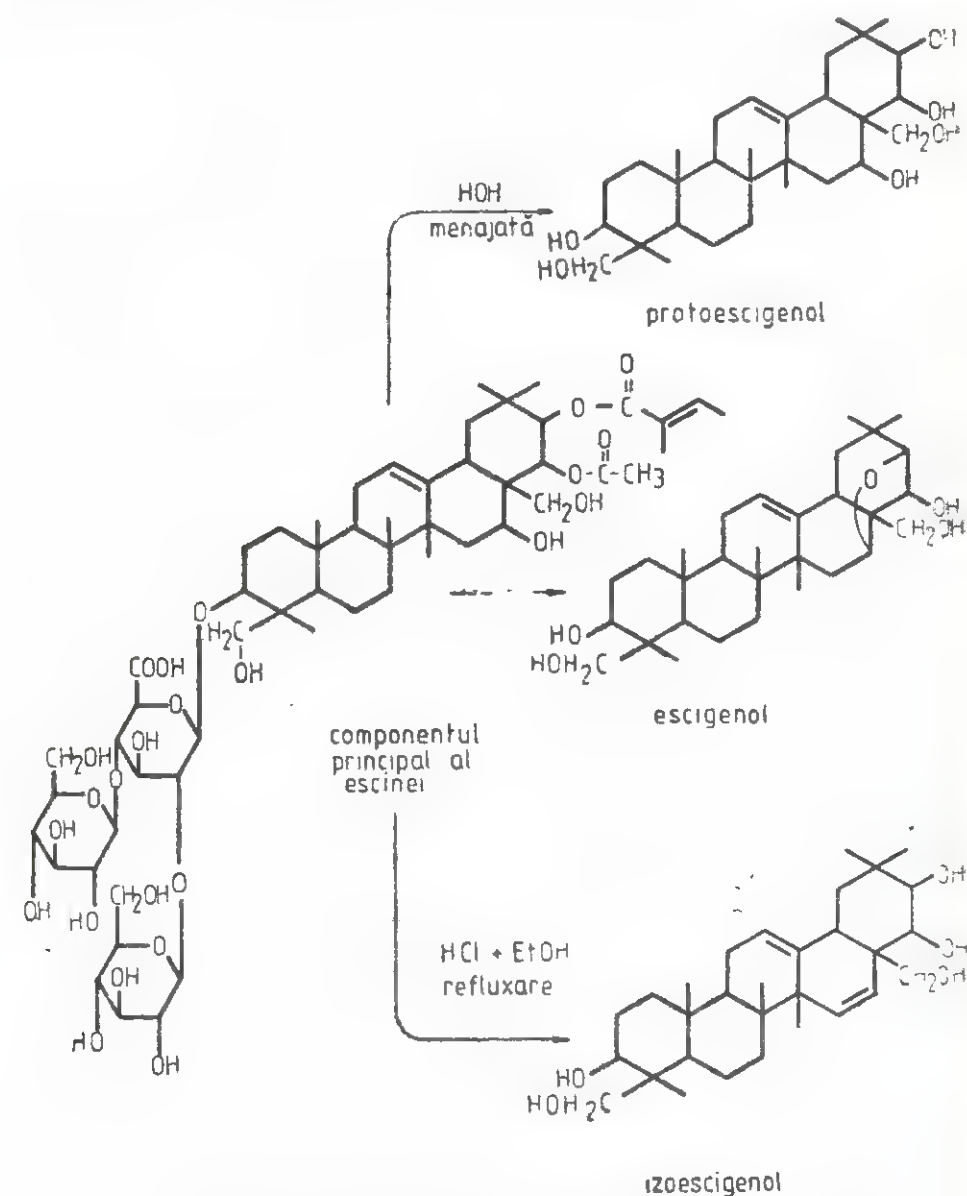


Fig. 373 — Compușii rezultați din componentul principal al escinei

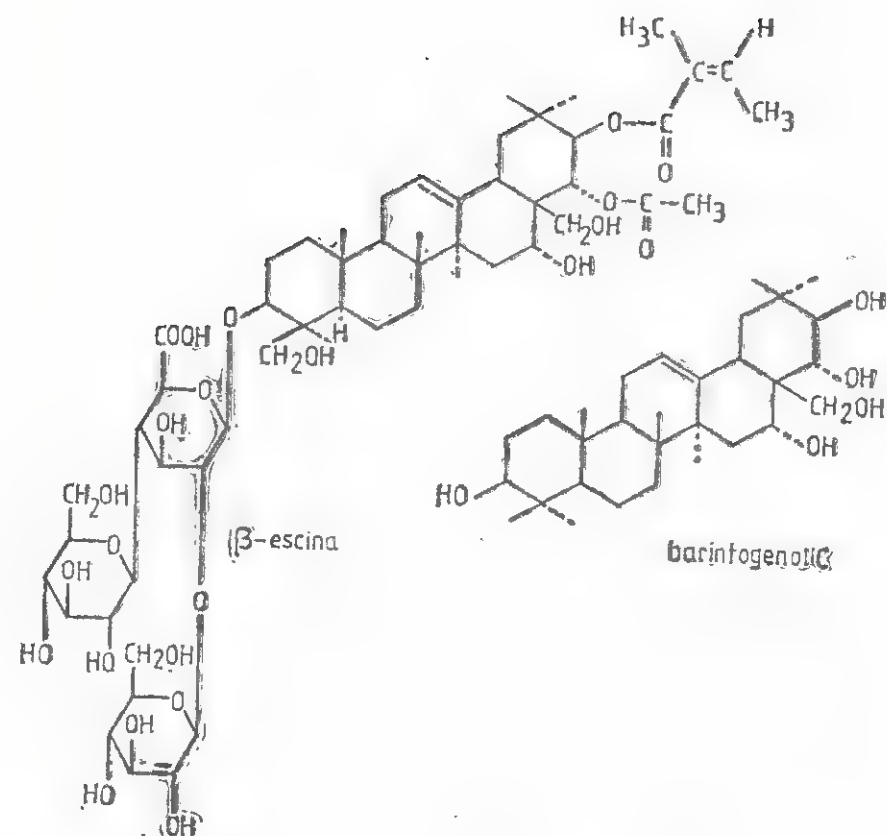


Fig. 374 — Structurile chimice ale β -escinei și baringenolului C

Complexul de escine nu cuprinde însă numai glicozide ale protoescigenolului ci și ale altui aglicon, tot atât de important, denumit baringenol C. (Fig. 374).

Totalul saponinic poate să ajungă pînă la 10% din compoziția chimică a castanelor.

Ca produși de degradare sau poate ca intermediari în procesul de biosinteză, au fost identificați 21- și 28- α -metil-butaratului de protoescigenol, 21- sau 28-tiglinatul de protoescigenol și 28-(α -metil- β -acetil)-butiratul de protoescigenol.

Un alt grup de substanțe existente în semințele de castan și tot atât de importante, sînt flavonoidele. Au fost identificați circa 25 derivați flavonoidici, majoritatea glicozide ale cvercetolului și kempferolului. Glicozidarea se face, în special, în pozițiile 3 și 4'. Dintre acestea mai importante sînt: kempferol-3-arabinozida, kempferol-3-glucozido-xilozido-glucozida, cvercetol-3-xilozido-glucozida-3'-glucozida, cvercetol-3,3'-diglucozida, cvercetol-3,4'-diglucozida, cvercetol-3-ramnozida (cvercitrina), cvercetol-4'-glucozida (spireozida), kempferol-3-ramnozida.

Un derivat flavonoidic deosebit de interesant, ca structură și care se pare că posedă și o acțiune farmacodinamică remarcabilă, este dimerul format dintr-o moleculă de leucocianidol și una de d-epicatechină (W. Meyer și col., 1966). În tegumentul semințelor colorația este dată de flobafenele provenite din oxidarea catehinei.

Cumarinele sînt reprezentate prin două heterozide: esculozida și fraxozida.

Alături de alte glucide, semințele de castan conțin 40–50% amidon, și 6–8% ulei gras format din gliceridele acizilor oleic, în proporție de circa 60%, linolic, palmitic, stearic și linolenic (în ordinea descrescîndă a concentrației).

Reacțiile de identificare (vezi generalități). Analiza cromatografică pe strat subțire: silicagel G Merck plăci activate. Sistem de solvenți: n-propanol-acetat de etil-apă (4:3:3). Revelare: acid fosfomolibdenic.

Dozare (vezi generalități).

Acțiune și întrebuintări. Preparatele obținute din semințe de castan au proprietăți antihemoroidale, hipotensive și dilatatoare coronariene.

Uneori extractele de castan sînt standardizate după conținutul lor în escină. Numeroase specialități farmaceutice conțin escină pură sau totalul triterpenic exprimat în escină; extractul total însă conține alături de escine și flavonoidele care acționează sinergic.

Saponinele au în general o acțiune antiedematoasă și antiinflamatorie în timp ce flavonoidele sînt vasoconstrictoare venoase și cu activitate de factori P. De asemenea, escina s-a dovedit a fi de 600 ori mai activă decît rutozidul, în protejarea capilarelor sanguine.

Preparatele din castane (tincturi, extracte), soluțiile hidroalcoolice de escine, totalul triterpenic sub formă de comprimate, drajee, supozitoare, unguente, sînt folosite în tratamentul maladiilor venoase și a fragilităților capilare, al hemoroizilor și varicelor, în tratamentul flebitelor, tromboflebitelor, al sindromului Raynaud, în endoangiite obliterante, diateze hemoragice. Pentru aceleași afecțiuni escina pură este folosită și sub formă de soluții injectabile.

Se pare totuși că, atît escina pură cît și extractele totale de castane, nu manifestă nici un fel de activitate vasoprotectoare și antiedematoasă dacă sînt administrate per os, cu toate că există numeroase forme farmaceutice care se administrează pe această cale și, ca atare, și părerile sînt foarte împărțite. Din cercetările făcute rezultă că β -escina are o bună resorbție enterală.

Saponinele au proprietăți tensioactive, iar la escină aceasta se manifestă la nivelul capilarelor; capacitatea de umectare internă a pereților capilarelor este crescută, ceea ce provoacă o mai ușoară drenare a lichidului din țesuturi.

Edemul perivascular este absorbit datorită presiunii oncotice crescute din interiorul capilarului.

Datorită acțiunii antiedematoase și antiexudative escina este folosită în prevenirea inflamațiilor, în tratamentul tromboflebitei acute, contuzii, fracturi, traumatisme craniene, apoplexie, edem al ganglionilor spinali, în sindromul de coloană.

S-a constatat că administrarea intravenoasă a unui extract de castane produce o creștere considerabilă a rezistenței capilare, normalizarea

rezistenței eritocitice, precum și creșterea timpului de resorbție și a gradului antitrombinic protoplasmatic. Saponina pură însă, pusă în contact cu diverse țesuturi, determină intense fenomene iritative, ca inflamații, hemoragii, necroze și care se datoresc, în primul rînd, proprietăților sale hemolitice.

Extractele din semințe și escina intră în compoziția a numeroase specialități farmaceutice, printre care amintim ca foarte cunoscute, ESSAVEN, SUPPOSITOIRES MIDY, VENOSTASIN, VENOPLANT, VENOREPARIL, VENOTONIC, în care extractul de castane este asociat cu multe alte substanțe cu acțiune sinergică. Totalul triterpenic din semințele de castan intră în compoziția preparatului românesc VARITERP (unguent). În cosmetică, escina este folosită în creme, geluri și loțiuni în prevenirea și tratarea eritemelor solare, în tratamentul cuperozei și rozaceei, localizate pe față și ca coadjuvant în tratamentul celulei.

Saponinele din castane mai sînt folosite pentru proprietățile lor spumefiante și emulgatoare.

Bibliografie

1. EISENBURGER R., HOFRICHTER G., LIEHN H. D., LUDWIG E. — *Arzneim Forsch.*, 26, 1976, 821.
2. GRIGORESCU EM., CIULEI I., U. STĂNESCU — *Index fitoterapeutic*, Ed. Medicală, 1986.
3. NEMEȘ I., KERÉKES M., FESZT T., HORVATH T. — *Rev. Med. (Tg. Mureș)*, 24, 1978, 126.

10.17. Equiseti herba

Produsul este constituit din tulpinile sterile ale plantei *Equisetum arvense* L. (*Equisetaceae*), cunoscută sub numele de coada calului.

Specia respectivă este foarte comună prin fînețele și luncile umede, pe rîpi și la marginea apelor, pe terenuri nisipoase și argiloase, de la cîmpie pînă în zona montană. Prezintă două feluri de tulpini: tulpini sporofile brune, ramificate și terminate prin spice sporangifere, ce apar primăvara aprilie—mai și tulpini sterile, asimilatoare, verzi, fistuloase, cu striuri adînci, ce apar vara.

Obținerea produsului. Recoltarea tulpinilor sterile se face la mijlocul verii, pe timp uscat și însorit. Uscarea se face la soare sau în încăperi încălzite artificial.

Caractere macroscopice. Tulpini cu noduri și întrenoduri, fistuloase cu suprafața aspră, străbătută de numeroase coaste longitudinale, profunde, în număr de 6 pînă la 20. La noduri sînt dispuse ramuri, în verticile, cu cîte 4 coaste. Frunzele din dreptul nodurilor sînt transformate în teci cilindrice divizate în numeroși dinți bruni cu marginea de culoare deschisă. Culoarea tulpinilor este verde cenușie, mirosul lipsește, iar gustul ușor acrișor.

Caractere microscopice. Secțiunea transversală privită la lupă are un aspect dantelat. Examinată la microscop prezintă la exterior o epidermă sub care, în dreptul coastelor, se găsesc fibre silicificate. Sub epidermă

se mai găsește țesutul palisadic iar în dreptul invaginațiilor se observă cavități aerifere, mari.

În zona medulară sînt dispuse lacune vasculare și fasciculele libero-lemnoase, așezate în cerc și mărginite la exterior de o endodermă. Centrul secțiunii este ocupat de o mare lacună.

Într-un preparat concis clarificat sau o pulbere, examinate la microscop, elementul distinctiv și specific este reprezentat de stomatele străbătute de numeroase striatii radiare dispuse în jurul ostiolei.

Compoziția chimică. Produsul conține între 6 și 8% bioxid de siliciu, o saponină, ecvisetonina, care la hidroliză furnizează ecvisetogenină, fructoză și arabioză, saponină dotată cu un indice hemolitic foarte mic. Mai conține două flavone, izocvercetrozida și ecvizetina. Ecvizetina este 7-diglucozida-kempferolului.

S-a mai izolat un ulei volatil cu acțiune diuretică (L. Sommer, 1962), urme de alcaloizi (nicotină), dimetil-sulfonă, acizii aconitinic, malic, oxalic și rezine.

Acțiune și întrebuințări. Produsul se folosește sub formă de ceai pentru acțiunea diuretică, datorată sinergismului dintre acidul silicic, flavone, saponine și uleiuri volatile.

Cercetările efectuate pe animale pentru evidențierea acțiunii diuretice sînt contradictorii; în timp ce unii autori menționează că nu au obținut prin administrarea unor preparate de *Equisetum* o creștere a diurezei, alte colective susțin că aceasta ar crește cu 68%, la șobolani.

Dacă în ceea ce privește calitățile diuretice încă nu se poate spune ceva sigur, s-a demonstrat însă, că preparatele obținute din coada calului măresc rezistența țesutului conjunctiv, justificînd recomandarea lor în tratamentul bolilor reumatismale.

Astfel, sfera indicațiilor s-a deplasat astăzi pentru aceste preparate către bolile metabolice, printre care poliartritele cronice, artrozele și, de asemenea, edemele picioarelor atît de frecvente în climacterium.

Sub forma unor băi parțiale, pentru mîini, picioare sau șezut se prescriu preparate din *Equisetum* în tratamentul unor afecțiuni inflamatorii cronice ce însoțesc fracturile, degerăturile sau parametropatia spastică, la femei.

În tratamentul eczemelor și neurodermitelor se prescriu băi sau comprese cu *Equisetum*, datorită efectului favorabil exercitat asupra circulației locale.

În afara materialului vegetal uscat, se mai utilizează sucul obținut prin presarea plantei proaspete; acesta posedă acțiune hemostatică, fapt cunoscut încă din antichitate.

Interesant este faptul că „in vitro”, sucul dovedește calități anticoagulante, pe cînd „in vivo” determină, invers, coagularea sîngelui.

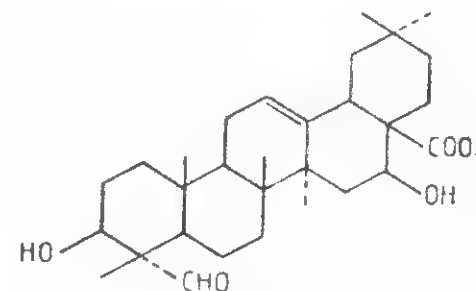
10.1.8. *Quillajae cortex*

Sînt scoarțele, parțial decorticate, ale unui arbore originar din Bolivia, Peru și Chile, *Quillaja saponaria* Mol. (*Rosaceae*).

Se prezintă, de obicei, sub formă de plăci lungi pînă la 1 m și late de 10 cm, cînd sînt ușor curbate, dar pot fi și în fragmente mai mici, cînd sînt plate. Grosimea poate ajunge pînă la 10 mm.

Suprafața externă, aspră, este de culoare alb-gălbuie cu pete brune de suber, pe cînd cea internă este alb-roz cu numeroase puncte strălucitoare datorită cristalelor de oxalat de calciu. Fractura este fibroasă. Scoarța se clivează în foi paralele cu suprafața, din cauza straturilor interne formate din pachete de fibre liberiene. Gustul este acru, neplăcut, pe cînd mirosul lipsește la produsul întreg. În schimb, pulberea este foarte iritantă provocînd strănuturi repetate.

Compoziție chimică. Conține pînă la 10% saponine triterpenice, denumite altă dată cvilaiasaponină. Sînt glicozide ale acidului cvilaic. Mai conține o poliholozidă denumită lactozină.



acidul cvilaic

Întrebuințări. Datorită acțiunii iritante, revulsive, produsul este utilizat numai extern în tratamentul seboriei sub formă de loțiune. Produsul mai este folosit ca emulsionant în tehnica farmaceutică sub formă de tinctură ca spumant în pastele de dinți și detergent în industria textilă.

10.1.9. *Herniariae herba*

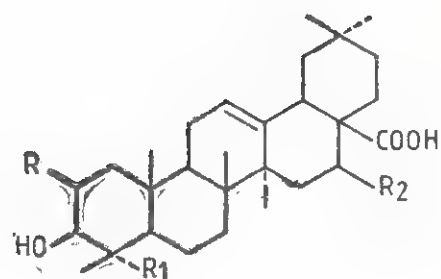
Reprezintă partea aeriană a speciei *Herniaria glabra* L. (*Caryophyllaceae*), denumită popular feciorică sau săpunaș.

Plantă anuală, bienală sau perenă, răspîdită în Europa, Africa și Asia ce preferă terenuri nisipoase. Tulpinile culcate la pămînt dau aspectul unor tufe mici.

Baza tulpinii este de obicei lemnoasă din care se dezvoltă tulpini ramificate ce poartă frunze mici, opuse, întregi. Florile mici, de culoare galben verzuie, sînt asociate în glomerule care sînt plasate la axila frunzelor. Produsul se recoltează în timpul înfloririi.

Compoziția chimică. Conține circa 3% saponozide ai căror agliconi sînt constituiți din acidul cvilaic și gipsogenol, glicozidate cu ramnoză, galactoză și glucoză. Inițial amestecul de saponozide ale acidului cvilaic purtau denumirea de herniarină și erau socotite saponine neutre, spre deosebire de o saponină acidă denumită acid herniaric.

Glabrozidele A, B, C sînt glicozide ale aceluiași aglicon, acidul medicogenic, care se diferențiază prin numărul și felul ozelor din catena glucidică (W. G. Bucharov, I. L. Buchariva, 1974).



	R	R ₁	R ₂
acid cvilaic	H	CHO	OH
gipsogenol	H	CHO	H
acid madicagenic	OH	COOH	H

Fig. 375 — Structurile chimice ale agliconilor

Au mai fost puse în evidență flavonozide, sub formă de glicozide ale cvercetolului și izoramnetolului, care se găsesc în cantități de până la 1,3%.

Mai conține oxicumarine ca umbeliferonă și mai ales herniarozidă, precum și urme de ulei volatil.

Reacții de identificare, dozare (vezi generalități)

Întrebuintări. Produsul se utilizează pentru proprietățile sale diuretice, în tratamentul catarului cronic al vezicii, în nefrite, cistite și litiază. Denumirea speciei reflectă o veche utilizare populară conform căreia poate să contribuie la vindecarea herniei.

Alături de specia *H. glabra*, în aceleași scopuri, mai poate fi folosită și specia *H. hirsuta*.

10.1.10. *Hederæ folium*

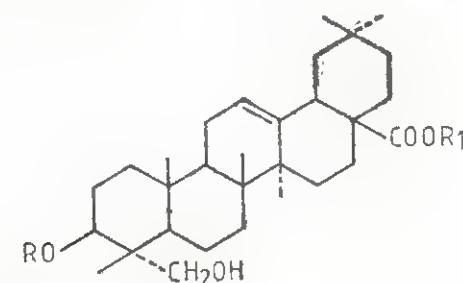
Sînt frunzele speciei *Hedera helix* L. (*Araliaceae*), denumită popular iederă.

Este o liană frecvent întilnită în Europa prin păduri umbroase, pe stînci și ziduri umede. Tulpinile lignificate, viguroase, se fixează de arbori sau pereții caselor cu ajutorul unor rădăcini crampoane care se dezvoltă la nivelul nodurilor tulpinale. Frunzele alterne, lucioase sînt persistente circa 3 ani. Florile galben-verzui sînt grupate în mici umbele sferice. Fructele sînt bace, negre cu 4—5 semințe roze.

Caractere macroscopice. Sînt frunze coriace, glabre, pețiolate, dimorfe. Cele de pe ramurile bătrîne sînt palmat lobate cu 3—5 lobi triunghiulari și cordate la bază. Frunzele ramurilor fertile sînt oval-lanceolate. Lîmbul este lucios de culoare verde închisă pe fața superioară și mai deschis pe cea inferioară. Prin zdrobire degajă un miros puternic aromat. Gustul este amar.

Caratere microscopice. Secțiunea trasnversală prezintă un mezofil heterogen asimetric cu țesutul palisadic format din două rînduri de celule și un parenchim lacunar dezvoltat, în care se găsesc canale secretoare și druze de oxalat de calciu. Celulele epidermei superioare, acoperite de cuticulă, au pereții ușor undulați. Epiderma inferioară are stomate însoțite de 4—5 celule. Nervura mediană este biconvexă ceea ce explică prezența a două fascicule libero-lemnoase suprapuse, însoțite de un periciclu sclerificat, discontinuu. În imediata apropiere a periciclului, spre exterior, se găsesc mai multe canale secretoare înconjurate de 5—7 celule secretoare. În celulele parenchimului din zona nervurii mediane se găsesc numeroase cristale de oxalat de calciu sub formă de druze.

Compoziția chimică. Frunzele conțin cca. 5% saponine triterpenice în care predomină hederasaponina C (pînă la 4%), alături de care se găsește și hederasaponina B. Ambele saponine sînt bisdesmenozide. Hederasaponina C (I. H. = 400) prin hidroliză alcalină se transformă în α -hederina, care are ca aglicon hederagenina. Hederasaponina B prin hidroliză trece în β -hederină.



	R	R ₁
hederasaponina C	arab-ram	gluc-gluc-ram
α -hederina	arab-ram	H
hederagenina	H	H

Fig. 376 — Structurile chimice ale hederasaponinei C, α -hederinei și hederageninei

Produsul mai conține flavonozide și acizi polifenolici. În unele varietăți de *H. helix*, originare din Egipt, a fost identificată emetina.

Ațiune și întrebuintări. Frunzele au ațiune expectorantă, antispastică, analgezică. Sub formă de infuzie și sirop se utilizează în tratamentul bronșitelor cronice și a tusei convulsive favorizînd prevenirea bronhospasmului acetilcolinic.

Extern infuzia este folosită ca topic în diverse ulcerații, iar sub formă de unguent sau extract în tratamentul celulitelor.

Fragmentele de tije au ațiune antispastică, secretolitică și ușor sedativă.

Timon-David și col. stabilește proprietățile fungicide ale complexului saponinic, hederasaponinei C și α -hederinei prin experimentări pe diferite sușe de ciuperci. Cea mai activă față de *Candida albicans* și trei sușe de dermatofite (in vitro și vivo) s-a dovedit a fi α -hederina. Aceasta are și efect antiedemic.

Recent a fost precizată acțiunea antibiotică asupra bacteriilor gram-pozitive.

În medicina populară din țară noastră *H. helix* mai este folosită ca antiinflamator, febrifug, antireumatic, pentru tratamentul migrenelor, ca antidiareic și analgezic în durerile de ficat și stomac.

Fructele, folosite ca purgativ, pot însă provoca accidente la copii.

Planta proaspătă, este un puternic iritant dermic. Sub formă de extract fluid intră în compoziția preparatului HEDERIL, recomandat în tratamentul local al celulei.

Bibliografie

1. CIOACĂ C., MĂRGINEANU C., CUCU V. — Pharmazie, 1978, 33, 609—610.
2. MAHRAN G. H., HILAL S. H., LEL-ALFY S. T. — Arzneim. Forsch., 1975, 27, 127.
3. TEUSCHER E. — Pharmakognosie I, Akademie-Verlag Berlin, 1978, 186.
4. TIMON-DAVID P., JULIEN J., GASQUET M., BALANSARD G. et BERNARD P. — Ann. Pharm. Fr., 1980, 38, 545.

10.1.11. *Gleditschia australis fructus*

Sînt fructele speciei *Gleditschia australis* Hemsl. (Leguminosae) răspîndită în regiunile tropicale și subtropicale (Vietnam, China etc.).

Specia este un arbore cu numeroși spini, înalt de 6—10 m. Frunzele sînt paripenat compuse cu 6—8 perechi de foliole oblic-lungi. Florile sînt dispuse în inflorescențe spiciforme sau panicule piramidale. Fructele sînt păstăi lungi de 10—12 cm, late de 1—2 cm, conțin 10—12 semințe.

Compoziție chimică. Fructele fără semințe conțin o saponină triterpenică în cantitate de 14%, cu I. H. = 35.000. Prin hidroliză totală se obține o sapogenină de tip β -amirinic.

Acțiune și întrebuințări. În medicina tradițională chineză și vietnameză fructele sînt utilizate pentru prepararea de extracte contra tusei. Semințele s-au dovedit eficiente în tratamentul dizenteriei, iar spinii în furunculoză.

În Vietnam fructele erau folosite pentru spălarea părului.

Bibliografie

1. CIULEI I. — Farmacia, 1966, 14(11), 663.

10.1.12. *Eryngii plani herba*

Sînt părțile aeriene înflorite ale plantei *Eryngium planum* L. (*Umbelliferae*), denumită popular scai vinăt sau spin vinăt.

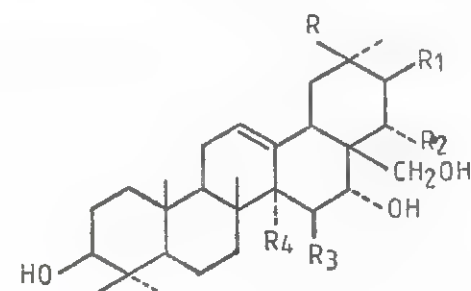
Planta perenă, răspîndită în Europa și Asia, se caracterizează prin tulpinile, ramurile și inflorescențele, colorate în albastru metalic. Această pigmentație este prezentă, în deosebi, în timpul înfloririi.

Frunzele sînt coriace, cu margini dințate, țepoase.

Florile, grupate în umbel, au un caliciu alcătuit din cinci piese terminate cu spini, cinci petale albastrii rigide, cinci stamine și un ovar bicarpelat.

Obținerea produsului. Se recoltează numai somitățile, de unde se ramifică tulpinile și se usucă foarte repede datorită conținutului redus de apă. În timpul uscării, ca și în timpul conservării, produsul trebuie ferit de lumină deoarece se decolorează ușor.

Compoziția chimică. Produsul conține 2,5% saponozide, în partea aeriană; rădăcinile conțin o cantitate mai mare (Hiller și col., 1973). Saponina principală este sanicula-saponina B care prin hidroliză pune în libertate glucoză și saniculagenol A (diester al baringenolului A₁). Alături de acest aglicon au mai fost puși în evidență: eringiumgenol A (esterul acidului dimetil-acrilic cu baringenol A₁), eringiumgenol B (monoester al baringenolului A₁), eringiumgenol C (monoester al baringenolului R₁), eringiumgenol D (diester al baringenolului R₁), baringtogenol C, eringinol A.



	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
barigenol A ₁	CH ₃	H	H	OH	CH ₂ OH
barintogenol C	CH ₃	OH	OH	H	CH ₃
eringinol A	CH ₂ OH	OH	OH	H	CH ₃

Fig. 377 — Structurile chimice ale baringtogenolului C și eringinolului A

Prin cromatografia complexului saponinic pe KG, folosind ca sistem de solvenți triclorometan-metanol-apă (50 : 25 : 4) se obțin 4 spoturi (A—D), predominant fiind spotul B ($R_f = 0,53$). Se deduce că saponina B este esterul baringtogenolului cu un acid cu 7 atomi de carbon, glicozidată prin hidroxilul din poziția 3 cu β -D-glucopiranoza și acid β -D-glucuronopiranozic legate 1—2.

Acțiune și întrebuințări. Saponozidele imprimă produsului acțiune expectorantă, behică și depurativă. A fost introdus în terapeutică în anul

1933 de Pater Bela, pornind de la observația că în medicina empirică este folosit pentru tratarea tusei convulsive.

Astăzi s-a confirmat că acțiunea antitusivă se datorește complexului saponinic (Voigt și col., 1985).

10.1.13. *Ononidis radix*

Sînt rădăcinile speciei *Ononis spinosa* L. (*Leguminosae*), osuliepu-relui, sudoarea (asudul) calului, dărmotin.

Este o plantă spinoasă cu tulpina înaltă de 30—70 cm, lignificată la bază, ramificată ce poartă frunze trifoliolate. Florile de culoare roză, dispuse la baza frunzelor bracteiforme, sînt de tip papilionaceu. Fructul este o păstaie.

Este o specie eurasiatică comună prin fînețe, pășuni aride, mărăci-nișuri și locuri nisipoase, de la cîmpie pînă în regiunea montană. Se admit și rădăcinile speciei *Ononis hircina* Jacq., care se deosebește de prima prin absența spinilor tari, uneori aceștia fiind înlocuiți de țepi moi și prin aspectul pubescent-glandulos al întregii plante.

Obținerea produsului. Rădăcinile se recoltează toamna sau primăvara, se spală sub un curent puternic de apă, se usucă la 30—45°C, întregi sau tăiate.

Caractere macroscopice. Se prezintă sub forma unor rădăcini cilindrice, ușor comprimate și răsucite, avînd suprafața brun-cenușie, străbătută de striuri longitudinale. Fractura fibroasă este albicioasă.

Lungimea rădăcinilor este de 20—30 cm, iar grosimea de 0,5—1 cm diametru. Mirosul este slab, necaracteristic, iar gustul la început dulceag, devine amar și astringent.

Caractere microscopice. Secțiunea transversală se caracterizează printr-o structură secundară cu numeroase fascicule libero-lemnoase înguste despărțite de largi raze medulare. Sînt prezente pachetele de fibre sclerificate, în regiunea lemnoasă și liberiană, în jurul fasciculelor. Predomină zona lemnoasă, parenchimul cortical și liberian ocupînd circa 1/6 din diametrul secțiunii. Oxalatul de calciu se găsește îndeosebi în parenchimul lemnos celulozic.

Compoziția chimică. Conține substanțe triterpenice, dar numai tetraciclice, ciclul C fiind deschis și anume α - și β -onocerina (onokol). Mai conține o izoflavonozidă, ononina, care este 7-glucozida-formononetinei, precum și onospina, glicozida unei fenil-benzil-cetone substituie, ononetina.

Acțiune și utilizări terapeutice. Extractele obținute din *Ononidis radix* prezintă o evidentă acțiune diuretică. Favorizează eliminarea calculilor renali și înlesnește eliminarea clorurilor.

Intră în compoziția ceaiului diuretic 2.

Constantinescu, Cristea și colab. (1963) au dovedit experimental acțiunea diuretică similară a extractelor obținute din rădăcinile speciilor *Ononis hircina* și *Ononis spinosa*.

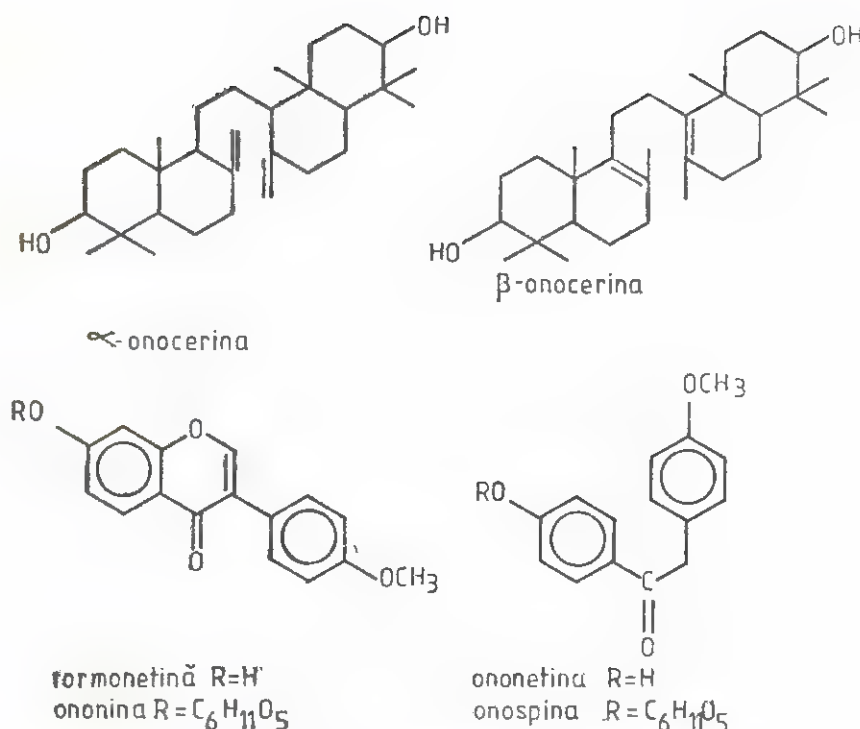


Fig. 378 — Structurile compuşilor din *Ononidis radix*

10.1.14. *Ginseng radix*

Sînt rădăcinile speciei *Panax ginseng* C. A. Meyer (*Araliaceae*) ce crește spontan și se cultivă în China, Coreea, Nepal și Japonia. În același scop sînt utilizate și rădăcinile de *P. pseudoginseng*, *P. japonicum*, *P. repens* Maxim. din Extremul Orient și *P. quinquefolium* răspîdită în America de Nord și Canada.

P. ginseng este o plantă ierbacee cu rădăcini de maximum 20—30 cm lungime. Frunzele palmate sînt constituite din 5 foliole. Florile albicioase sînt dispuse în umbel, iar fructele sînt bace roșii.

Cultivarea plantei este anevoioasă; în cultură, rădăcinile în greutate de 60—100 g, considerate ca active, se obțin în cel mai bun caz după 7 ani, în timp ce plantele din flora spontană ajung la greutatea menționată după mult mai mult timp.

Caractere macroscopice. Fragmentele sînt fusiforme sau cilindrice, simple sau ramificate (bifurcate) cu suprafața de culoare albă-gălbui, străbătută de striuri longitudinale. Fractura este netedă, de culoare albă. Mirosul este aromat, iar gustul dulce, ușor acrișor și aromat. Forma acestor rădăcini, ca și a celor de mandragora se aseamănă uneori cu cea de om, de unde și denumirea de rădăcina vieții.

Caractere microscopice. Secțiunea transversală prezintă la exterior un suber redus urmat de un parenchim cortical prevăzut cu canale secre-

toare. Liberul este dispus în fascicule separate de raze medulare largi; conține și el canale secretoare. În zona lemnoasă, vasele de lemn sînt dispuse în fascicule cuneiforme, mai mult sau mai puțin ondulate, despărțite de largi raze medulare. În celulele de parenchim ale rădăcinilor se găsesc numeroase granule de amidon. Nu conțin cristale de oxalat de calciu.

Compoziție chimică. Produsul conține 2–3% saponozide triterpenice majoritatea de tip damaranic (triterpenoide tetraciclice); o singură saponozidă are ca aglicon acidul oleanolic. Prin degradare cu acid periodic și urmată de hidroliză alcalină cu hidroxid de potasiu s-a stabilit că la baza formării ginsenozidelor de tip damaranic stau doar doi agliconi: protopanaxadiolul și protopanaxatriolul. Este de menționat că prin hidroliza acidă a acestor saponozide nu se obțin cei doi agliconi naturali ci artefacte (panaxadiolul și panaxatriolul) în structura cărora din ciclizarea catenei laterale de la C₁₇ rezultă un ciclu piranic.

Prin analiză cromatografică Shibata și col., (1962) pune în evidență nouă ginsenozide care sînt preponderent bisdesmozide.

TABELUL 83

Ginsenozidele din ginsengul coreean

Denumirea	Agliconul	Partea glucidică legată de hidroxilii de la	
		C ₃ sau C ₆	C ₂₀
Ro	acid oleanolic	D-glucozil (1–2)	D-gluc. (esterificată la COOH)
Rb ₁	protopanaxadiol	D-gluc.-β(1–2) D-gluc.	D-gluc.-β(1–6) D-gluc.
Rb ₂	protopanaxadiol	D-gluc.-β(1–2) D-gluc.	L-arab.-piranozida (1–6) D-gluc.
Rc	protopanaxadiol	D-gluc.-β(1–2) D-gluc.	L-arab.-furanoză (1–6) D-gluc.
Rd	protopanaxadiol	D-gluc.-β(1–2) D-gluc.	D-gluc.
Re	protopanaxatriol	L-ram.-(1–2) D-gluc.	D-gluc.
Rf	protopanaxatriol	D-gluc.-β(1–3) D-gluc.	D-gluc.
Rg ₁	protopanaxatriol	D-gluc.	D-gluc.
Rg ₂	protopanaxatriol	L-ram. (1–2) D-gluc.	D-gluc.

Produsul mai conține ulei volatil (urme), β-sitosterol liber și glicozidat, vitamina B₁ și B₂, acid pantotenic, acid nicotinic, zaharoză, levuloză, mucilagii, umbeliferonă, rezine, substanțe anorganice.

Acțiune și întrebuințări. În medicina tradițională a țărilor de origine, produsul se bucură de o mare reputație, fiind considerat un panaceu universal. Se utilizează ca sedativ, stimulent, cardi tonic, afrodisiac, în debilitate, anemie, oboseală a membrilor, somnolență, slăbirea memoriei, nevroze, malnutriție.

De remarcat este că spre deosebire de saponine, în general, ginsenozidele au o toxicitate redusă și o tolerabilitate ridicată.

În urma a numeroase cercetări făcute acțiunea farmacodinamică a ginsengului poate fi grupată astfel:

- o acțiune stimulentă și tonicizantă a sistemului neuro-endocrin;
- o acțiune metabolică foarte complexă.

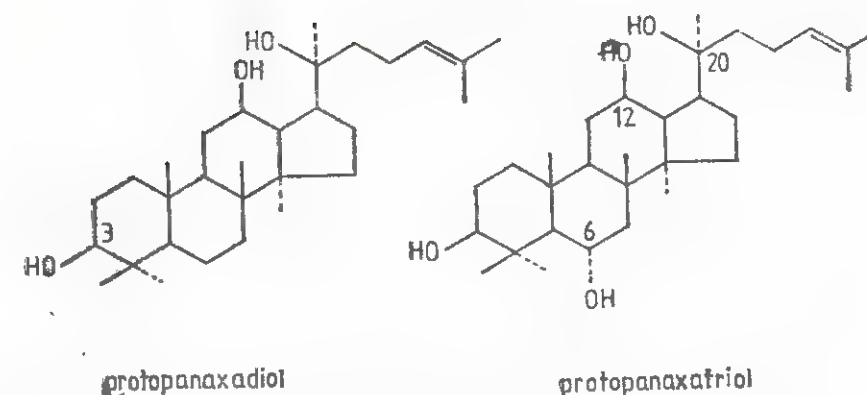
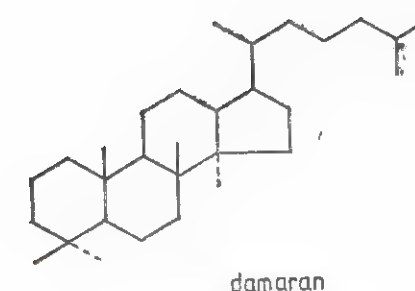


Fig. 379 — Structurile chimice ale nucleului damaranic, protopanaxadiolului și protopanaxatriolului

Acțiunea stimulatorie asupra SNC are loc atât la nivel centrencefalic, cât și la nivel cortical. Unii autori susțin că nu este vorba de acțiune specifică asupra SNC ci de un reflex al unei acțiuni psihofarmacologie specifice. Produsul ameliorează nu numai procesele de stimulare corticală (care stau la baza reflexelor condiționate) ci și procesele de inhibiție ale activității corticale.

Experimental s-a demonstrat efectul antistress a unor saponozide din ginseng prin intervenția la nivelul hipotalamusului, hipofizei și suprarenalelor, conducând la diminuarea scăderii lipidelor și acidului ascorbic în suprarenale.

În sfera endocrino-sexuală s-au semnalat efectele gonadotropice la bărbați și fertilizant la femei.

Produsul reglează metabolismul glucidic fiind un hipoglicemiant atât în stare normală cât și de glicemie. În ceea ce privește metabolismul proteic ginsengul s-a dovedit a avea un efect stimulator. S-a mai stabilit efectul hipocolesterolmiant și acțiunea vasodilatatoare.

În concluzie produsul acționează asupra organismului astfel:

- mărește capacitatea de lucru fizic și efort intelectual;
- mărește capacitatea de apărare a organismului prin administrare timp îndelungat;

— ca reechilibrant psihosomatic la oameni vîrstnici în momente de slăbire fizică și depresie psihică.

În țările asiatice ginsengul este folosit în tratamentul senilității, al nevrozelor, surmenajului și al bolii beri-beri, împotriva răcelii și al tulburărilor digestive precum și ca afrodisiac.

În terapeutila europeană este recomandat, în general, pentru proprietățile sale stomahice, cardio-vasculare și hipotensive.

Tratamentul constă în administrarea, dimineața și seara, a unei capsule cu extract de ginseng, pe o perioadă de 1—4 săptămîni, apoi o capsulă dimineața, ca doză de întreținere, timp de mai multe luni.

În ultimul timp extractul de ginseng și ginsenozidele sînt folosite tot mai mult în farmacie și cosmetică sub formă de unguente, loțiuni, creme, geluri, emulsii și preparate detergente.

Sînt preconizate în tratamentul eczemelor, dermatozelor, în escoriații, răni și arsuri. De asemenea, sînt indicate în tegumente devitalizate, relaxate, piele atonică, distrofică, stresată, înroșită, iritată, cu tendință la cuperoză și fragilitate vasculară.

Bibliografie

1. PROSPERIO G. — Revista Italiană Essente—Profumi — Piante Officinali, 58 (11), 1976, 570, 629, 59 (1) 1977, 2.
2. PLEINARD J. F. — Plant Med. Phytother, 13 (1), 1979, 4.
3. SCHIMERT G. — Fortschr. Med., 88, 1976, 491.

10.1.15. *Violae tricoloris herba*, Jaceae herba

Sînt vîrfurile înflorite ale speciei *Viola tricolor* L. și a altor specii de *Viola* (*Violaceae*), denumite popular trei frați pătați.

Specie eurasiatică, ce s-a răspîndit în toate continentele. Crește la noi la margini de păduri, pe locuri stîncose, urcînd pînă în etajul sub-alpin.

Plantă anuală, înaltă pînă la 40 cm, cu frunze purtate de un pețiol; florile se formează la axilele frunzelor superioare. Fructul este o capsulă care se desface la maturitate în trei valve.

Produsul vegetal se poate recolta și de la *V. arvensis* Mun., precum și de la alte specii indigene înrudite, ca: *V. bielziana* Schur., *V. kitai-beliana* Rocrn. et Schult., *V. saxatilis* Schur.

Obținerea produsului. Se cosește partea aeriană înflorită. Se usucă la temperatura de 50°C.

Caractere macroscopice. Tulpini fîstuloase, acoperite cu peri scurți, care poartă frunzele lungi de 1—5 cm, late de 5—20 mm, de forme variate, după poziția pe tulpină. Cele inferioare sînt lung pețiolate, cu limbul ovat-triunghiular, frunzele mijlocii sînt ovat-lanceolate cu pețiolul mai scurt decît limbul, iar frunzele superioare sînt alungit lanceolate și au pețiolul foarte scurt. La baza frunzelor se găsesc stipele penat partite, lungi pînă la 3 cm, cu lobul terminal mare. Florile sînt purtate de pedunculi lungi de 3—12 cm, cu două bracteole membranoase și au lungimea de 1,5—2 cm. Sînt formate din 5 sepale prevăzute cu cîte un apendice lung, o corolă cu 5 petale, dintre care cea inferioară este galbenă, cu 5—7 dungi de culoare închisă, pe margini violetă, cu un pinten albastru; cele 2 petale su-

perioare sînt violet, galbene sau albe, iar petalele laterale (2) sînt galbene sau albastre. Androceul este format din 5 stamine, ovarul este superior, alcătuit din 3 carpele.

Produsul este lipsit de miros și cu gust slab, dulceag. Nu trebuie să conțină frunze îngălbenite și resturi de rădăcini.

Compoziția chimică. Conține 4 saponine triterpenice care alături de 5 flavonozide contribuie la imprimarea acțiunii farmacodinamice. Dintre flavonozide au fost determinate violacvercitrina, identică cu rutozidul și care poate să ajungă pînă la 20% din produsul uscat. Culoarea albastră violet este dată de violanină care prin hidroliză pune în libertate două molecule de glucoză, una de ramnoză și esterul p-cumaric al delfinidolului.

Mai de curînd au fost identificate violantina care este 6,8-C-diglucozil-apigenolul, vincenina cu structura 2- sau 6-C-glucozil-8-C-ramnozil-apigenolul, vitexina și izovitexina, orientina și izorientina. Mai conțin carotinoide ca violaxantina, zeaxantina, precum și o glicozidă a salicilatului de metil. A mai fost semnalat și un alcaloid denumit violină.

Acțiune și întrebuintări. Produsul se folosește ca diuretic, depurativ și în tratamentul catarului căilor respiratorii, însoțit de febră și tuse uscată, de asemenea ca expectorant. Acțiunea expectorantă este similară cu cea a rădăcinii de *Ipeca* dar de intensitate mult mai redusă. Pentru a declanșa, în schimb, o acțiune emetică este necesară o doză foarte ridicată. Mai este utilizat ca antireumatic, antitahicardic și în tratamentul unor dermatoze chiar și în cele de natură TBC.

Intră în compoziția ceaiului depurativ și a ceaiului pectoral nr. 2.

10.1.16. *Calendulae flos*

Sînt florile cu sau fără receptacul al speciei *Calendula officinalis* L. (*Compositae*), gălbenele.

C. officinalis este o plantă ornamentală, cu cerințe ecologice reduse, larg cultivată în parcuri, spații verzi, grădini din întreaga Europă.

Este o specie anuală, mai rar bianuală, cu o rădăcină pivotantă din care se dezvoltă o tulpină înaltă pînă la 80 cm, bogat ramificată. Frunzele alterne, lanceolate, sesile sînt glabre. Florile galbene sînt grupate în antodii terminale. Fructele achene curbate au suprafața prevăzută cu țepi mici.

Obținerea produsului. Florile se recoltează în tot timpul verii, cînd sînt complet dezvoltate. Se usucă pe cale naturală în strat subțire la umbră.

Caractere macroscopice. Produsul poate fi format din inflorescențe-antodii înconjurate de bractee și fără peduncul (*Calendulae cum receptaculis flores*) sau numai din flori ligulate (*Calendulae sine receptaculis flores*).

Antodiile dispuse terminal prezintă pe margini flori ligulate (15—40 su 60—500 la soiurile involute, „bătute”), iar în centru sînt situate flo-ruae tubuloase.

ril Florile ligulate (ligula prevăzută cu 4 nervuri), detașate de capitul

o corolă tubuloasă la bază terminată cu o ligulă tridînată. Diametrul aurolei este de 3—4 cm, iar culoarea galben portocalie. Mirosul este aro-coat, gustul amărui sărat.

Compoziție chimică. Conține saponozide triterpenice derivate ale acidului glucuronil oleanic, carotinoide (licopina, neolicopina A, α și β -caroten, luteina, rubixantina, xantofila, violaxantina, flavoxantina, crizantemaxantina), flavonozide ale ramnetolului, de tip narcisina, compuși polieniici, ulei volatil 0,02%, rezine, substanțe amare, esteri ai colesterolului cu acizi grași (lauric, miristic, palmitic, margaric), acid malic, mucilagii, substanțe proteice, vitamina C, substanțe anorganice.

Acțiune și întrebuințări. Produsul are acțiune emenagogă, coleretică, cicatrizantă, antiinflamatoare, fiind utilizată în tratamentul dismenoreelor și al tulburărilor menstruale. Acțiunea emenagogă se manifestă îndeosebi la femeile anemice. Ca topic, un preparat de calendula dă bune rezultate în tratamentul plăgilor diferite, rănilor, degerăturilor, arsurilor, când acționează, probabil, mai mult ca cicatrizant și antiinflamator.

Un extract hidroalcoolic de *Calendula* posedă activitate depresivă a SNC la pisică, cobai și șobolan, și hipotensivă la șoarece și șobolan. La câini extractul determină acțiune coleretică. În schimb, fracțiunea liposolubilă exercită acțiune estrogenă la șoarece.

Acțiunea antibacteriană și antifungică este dată atât de extractele apoase cât și alcoolice, dar mai ales de uleiul volatil. Lactonele din uleiul volatil sînt citotoxice față de leucocite. Dimpotrivă, alantolactona din uleiul volatil are proprietăți alergizante.

Proprietățile calmante și antiinflamatoare sînt astăzi atribuite și prezenței manganului și carotenoidelor din compoziția chimică a produsului. De curînd au fost demonstrate farmacodinamic proprietățile antiedematoase și antihiperemice. În experiment pe animale, fracțiunea saponozidică din florile de gălbenele s-a dovedit a avea o acțiune hipolipemiantă.

Experimentări efectuate cu extracte din rădăcini de gălbenele au pus în evidență proprietăți antiblastice și spermicide, iar calendulozida B bine tolerată de șobolani are o certă acțiune antiinflamatoare.

Bibliografie

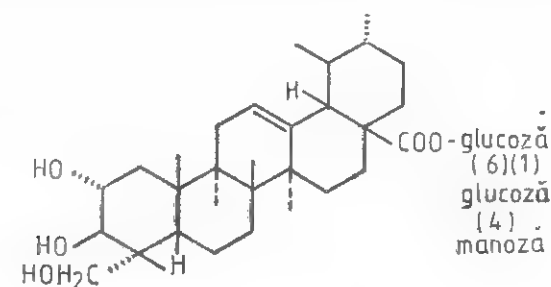
1. JERNAS B. — *Herba Polonica*, 27 (1), 1981, 39.
2. WOJCICKI J., SAMOCHOWIEC L. — *Herba Polonica*, 26 (4), 1980, 233.
3. BAŃASZKIEWICZ W., KOWALSKA M. — *Chem. Abs.*, 61, 2364h.
4. YATSINO A. I., BELOVA L. F. — *Farmakol. i Tokikol.*, 41 (5), 1978, 556.
5. RÁCZ-KOTILLA E., PETER M. — *Rev. Med. (Tg. Mureș)*, 1, 1977.

10.1.17. *Centellae herba*

Este produsul format din partea aeriană a speciei *Centella asiatica*, sin. *Hydrocotyle asiatica* Urban (*Umbelifereae*), originară din regiunile tropicale (Madagascar, India, Malaezia, Indonezia, Vietnam).

Centella asiatica este o plantă erbacee, perenă, înaltă de 10–15 cm, cu stoloni lungi, subțiri din care se desprind frunze mici, lung pețiolate. Frunzele au limbul rotund cordat cu marginea dințată, de 2–3 cm în diametru, cu nervația palmată. Florile dispuse în umbel sînt de culoare albicioasă. Fructele discoide sînt aplatizate.

Compoziție chimică. Conține substanțe triterpenice pentaciclice cum sînt asiaticozida, madecasozida, acidul asiatic, acidul madecasic. Principiul activ al acestei plante este asiaticozida care are ca aglicon acidul



asiaticozida

asiatic, acid triterpenic din seria α -amirenolului al cărui carboxil este-
rifică, o moleculă de glucoză legată glicozidic de o moleculă de glucoză și
una de mnoză. Planta mai conține alcaloizi, β -sitosterol, tanin, glucide,
aminoacizi, lipide și substanțe anorganice.

Dintr-o varietate a aceleiași specii ce crește în India au fost izo-
late două saponine triterpenice denumite brahmozida și brahmino-
zida, care au ca aglicon acidul brahmic, iar ca parte glucidică tri- sau tetroze.
Aceste saponine au acțiune sedativă.

Pentru obținerea asiaticozidei și a acizilor triterpenici produsul vegetal
se extrage cu o soluție hidroalcoolică. Redăm mai jos schematic metoda
folosită de Castellani și col. (1981) (pag. 684).

Acțiune și întrebuințări. Această plantă este folosită de mult timp
în medicina tradițională a țăranilor de origine asiatică în tratamentul
rănilor și afecțiuni cronice ale pielii. În farmacopeea chineză și indiană
C. asiatica este înscrisă sub denumirea de *Hydrocotyle asiatica* folosită
în tratamentul eczemelor și a unor plăgi inestetice ale dermei, datorită
acțiunii sale cicatrizante.

Boiteau și col. (1956) au stabilit experimental proprietățile cicatri-
zante ale asiaticozidei în tratamentul ulcerărilor de natură circulatorie
la membrele inferioare, a lupusului vulgar, a plăgilor rebele de natură
tuberculoasă și leproasă.

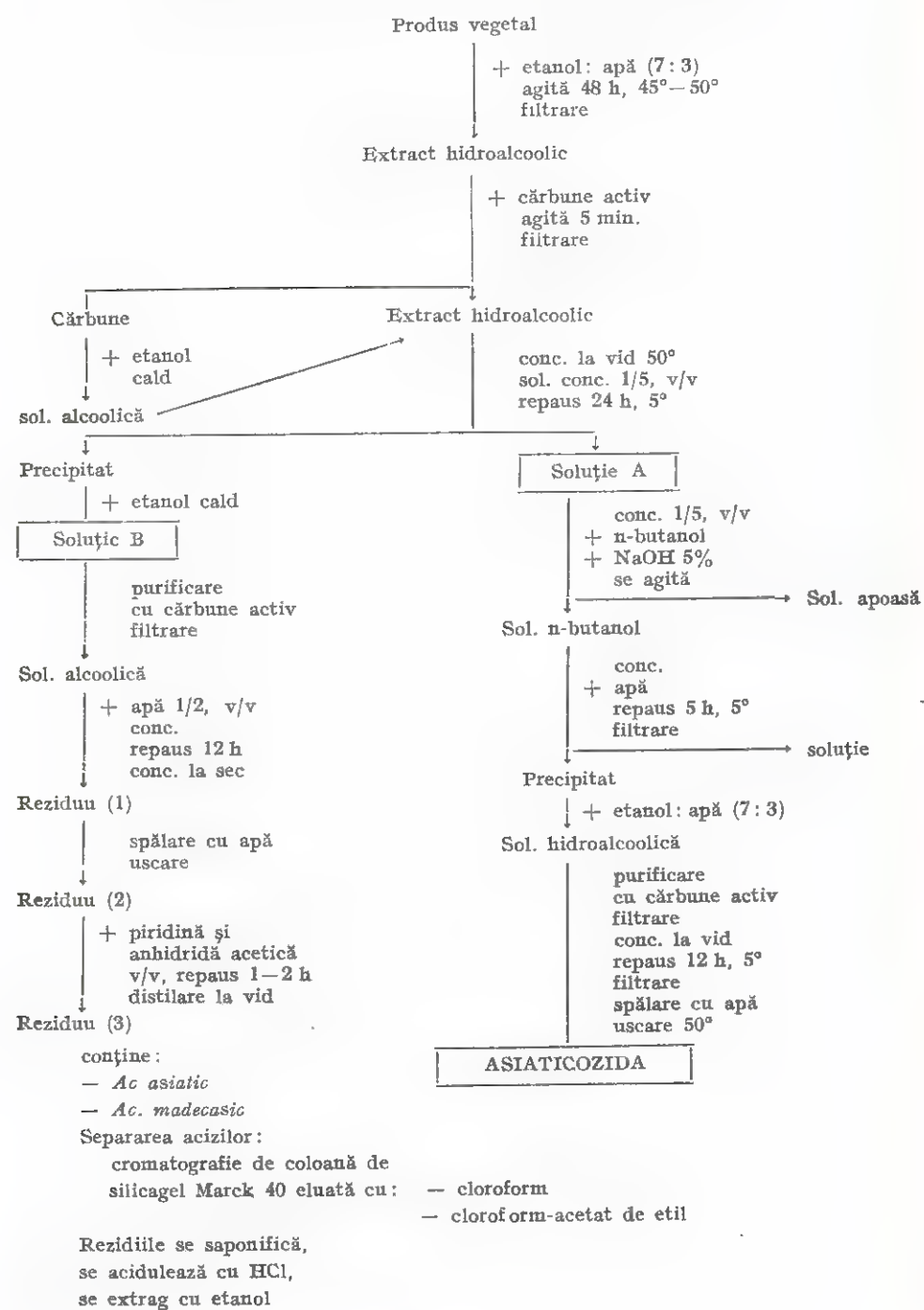
Farris de la Clinica dermatologică din Geneva, pe baza studiilor cli-
nice efectuate consideră asiaticozida ca o biostimulină care favorizează
procesele reparatorii ale țesutului conjunctiv. Susține că această acțiune
nu se manifestă direct asupra fazei epiteliale ci mai degrabă prin formarea
unei substanțe conjunctivale de mare vitalitate.

Date mai recente consideră asiaticozida ca un stimulent al sistemului
reticulo-endotelial, care acționează ca biostimulina de tip Filatov.

Acest principiu activ evită deformarea patologică a cicatrizării și
acționează preventiv și curativ asupra diferitelor fibroze.

Alte cercetări clinice semnalează rezultate bune în tratamentul ulce-
rului de gambă, varice ale gambei, gangrenă în strat superficial, în dife-

Schema de extracție a compușilor triterpenici din *Centella asiatica*



rite dermatoze și eczeme, leziuni ale corneei, hemoroizi, radiodermite, cheloide, adenopatie axilară, elefantiază.

Asiaticozida intră în compoziția medicamentului MADECASOL (un-guent și injecții).

Extractul de *Centella* mai este folosit în normalizarea unor afecțiuni genitale feminine, amenoree, afecțiuni renale. Astăzi extractul total este mult utilizat și în cosmetică.

Planta este oficială în farmacopeele din Olanda, Spania, Venezuela și Mexic.

Bibliografie

1. CASTELLANI C. și col. — Boll. chim. farmaceutico, 1981, 120 (10), 570.
2. ROVESTI P. — Revista Italiană Esenize, Profumi, Piante officinale 1976, 58 (4), 198.
3. * * * — Medicinal Plants of India vol. I, Ed. Indian Council of Medical Research, New Delhi, 1976.

11. STEROLI VEGETALI CA MATERIE PRIMĂ PENTRU SEMISINTEZA HORMONILOR STEROIZI

Pentru obținerea acestor hormoni în cantități suficiente acoperirii nevoilor terapeutice, au fost studiate numeroase surse de steroli vegetali și animali.

Sursele principale de steroli vegetali pentru semisinteza, la scară industrială, a hormonilor steroizi sînt:

- sapogenolii saponinelor sterolice,
- glucoalcaloizi și amine sterolice,
- fitosteroli (stigmasterolul, ergosterolul și unii steroli din alge).

Dintre aceste substanțe, cele mai convenabile s-au dovedit a fi saponinele sterolice care se găsesc în cantități suficiente, uneori apreciabile, în anumite specii din care se pot obține relativ ușor, în starea de puritate cerută de metodele de prelucrare prin semisinteza. Plantele producătoare se găsesc din abundență și pot fi trecute cu ușurință în culturi extinse. Un dezavantaj pentru țările din zona temperată ar fi faptul că speciile cele mai bogate în saponine sterolice sînt plante tropicale.

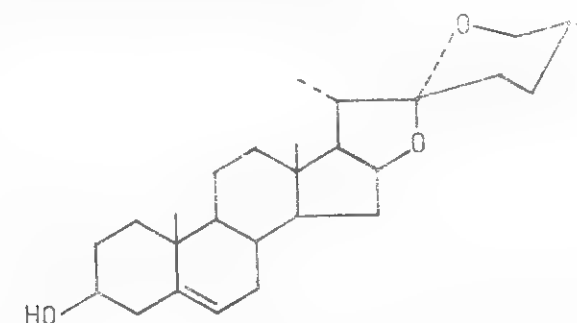
Sapogenolii cei mai utilizați în semisinteza hormonilor steroizi sînt:

11.1. Diosgenolul (diosgenină)

A fost izolat în anul 1936 din rădăcinile de *Dioscorea tokoro* Markino (*Dioscoriaceae*), plantă ce crește în Japonia, China.

Cele mai bogate în saponine sterolice s-au dovedit a fi *Dioscorea composita*, *D. floribunda*, *D. spiculiflora*, *D. friedrichsthalli*, care cresc spontan sau în culturi, în Mexic și alte țări din America Centrală. În India, din studiul a numeroase specii numai *Dioscorea deltoidea* Woll. și *D. prazeri* Prain. conțin cantități suficiente de saponine sterolice pentru a fi exploatate. Speciile amintite sînt cultivate în regiuni muntoase la altitudini de 1500–3000 m. *Dioscorea sylvatica* din Africa tropicală reprezintă de asemenea o sursă bogată în saponine sterolice. Culturile prin însămînțare (SUA) s-au dovedit a fi cele mai economice. Saponinele se pot obține din semințe, tuberi sau muguri. În general, extragerea saponinelor se face din tuberi care se recoltează de la plante de 2–3 ani, obținându-se 8–10 t produs uscat la ha.

Conținutul acestora în saponine este de 2–5% (8%), ceea ce pentru costul unei astfel de materii prime vegetale reprezintă un conținut foarte convenabil. În plus, procesul tehnologic pentru obținerea sapogenolului este destul de simplu și deci economicos.



diosgenol (diosgenina)

După recoltarea tuberculilor de *Dioscorea* se spală de pământ, se sfarmă și se supune unei ușoare fermentații care conduce la îmbogățirea conținutului în diosgenol. Produsul fermentat se usucă, se pulverizează și sub această formă este expediat către unități specializate unde se prelucurează industrial, în vederea extracției.

Pentru extracție, pulberea vegetală se epuizează cu apă sau etanol, iar extractul obținut este supus hidrolizei cu acid clorhidric diluat. Se filtrează sapogenolul depus și se purifică prin cristalizări din heptan sau anhidridă acetică.

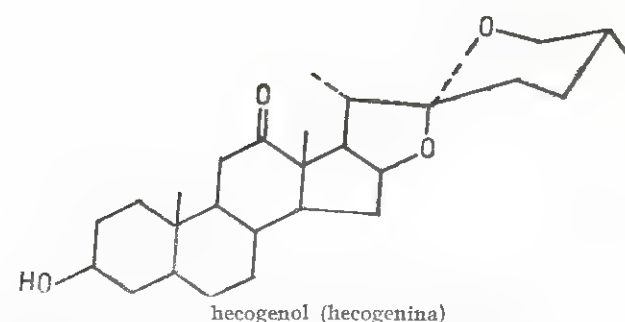
După un alt procedeu, mai simplu, produsul vegetal zdrobit imediat după recoltare, se supune hidrolizei în prezență de acid clorhidric 5–6% (6–7 h), după care se spală cu apă, apoi cu o soluție de carbonat de sodiu 10% sau hidroxid de calciu pentru neutralizare. Se usucă și se extrage cu un solvent apolar (heptan). Extractul lichid se concentrează, se răcește și se centrifughează pentru separarea diosgeninei cristalizate.

Datorită importanței pe care o prezintă această substanță pentru producția de hormoni steroizi, producerea și condiționarea tuberculilor de *Dioscorea* sînt strict controlate în țările în care planta este răspîdită.

Sarsapogenolul și smilagenolul. Reprezintă o pereche de izomeri sterici conținuți în diverse specii de *Smilax*, *Agave* și *Yucca*. Pentru obținerea lor, materialul vegetal recoltat se zdrobește imediat și se supune extracției cu apă sau metanol, la cald. După concentrarea extractului se hidrolizează parțial la o monoglicozidă care se separă și se purifică. Hidroliza totală este posibilă numai în mediu acid, concentrat. Purificarea și cristalizarea se face din heptan.

11.2. Hecogenolul

A fost descoperit de Marker în *Hechtia taxensis* (*Bromeliaceae*), dar cercetările ulterioare au arătat că o materie primă tot atît de bună este și partea aeriană a speciei *Agave sisalana* Perrottet (*Amaryllidaceae*).



Agave sisalana, sau iarba de sisal, reprezintă obiectul unor culturi întinse, în deosebi în Kenya, sudul Africii și America Centrală, pentru fibrele textile foarte rezistente pe care le conțin.

După îndepărtarea fibrelor din frunze, materialul vegetal rămas se zdrobește și se supune unui proces de fermentație spontană care durează aproximativ o săptămână. Fermentația se grăbește considerabil dacă se adaugă o enzimă specifică, saponaza. Depozitul format în urma fermentației se separă și se supune apoi unei hidrolize suplimentare acide, pentru a asigura desfacerea completă a genolului de catena glucidică. Extracția genolului și purificarea sa se face cu heptan la cald.

Botogenolul și gentrogenolul. Au fost descoperite în speciile *Dioscorea mexicana* și *D. spiculiflora*, reprezentând ca mai sus, o pereche de stereoisomeri. Importanța lor constă în faptul că posedă funcția cetonă din poziția 12 ca și dubla legătură din 5—6, ceea ce le face deosebit de apte pentru semisinteza corticosteroidilor. Extracția lor din materialul vegetal urmează o cale asemănătoare celei descrise la obținerea diosgenolului.

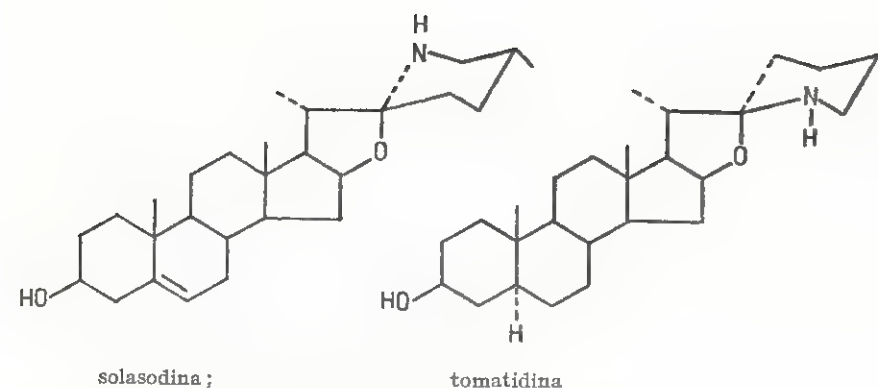
11.3. Glicoalcaloizii steroidici din Solanceae

Din studiile făcute asupra a cca 150 din cele 1200 specii de *Solanum* existente s-au izolat peste 12 alcaloizi. Patru dintre aceștia au o structură apropiată de a sapogeninelor sterolice, deosebindu-se prin prezența atomului de azot în lanțul spirocetalic de la C₁₇. Acești compuși pot fi transformați în intermediari steroidici, convenabili semisintezei hormonilor, prin procedee similare celor folosite în cazul diosgeninei și hecogeninei.

Din cei patru alcaloizi steroidici izolați, solasodina, solanidina și tomatidina prezintă cea mai mare importanță. Aceștia se găsesc în diferite specii de *Solanum* sub formă de combinații glicozidice a căror catenă glucidică este formată din 3—5 oze. Mai uzuale sînt:

- solasonina (ramno-galacto-glucozida solasodinei);
- solamargina (ramno-gluco-glucozida solasodinei);
- solasodamina (ramno-ramno-galacto-glucozida solasodinei);
- solanina (gluco-ramno-galactozida solanidinei);
- tomatina (gluco-gluco-galacto-galacto-xilozida tomatidinei).

Glicoalcaloizii amintiți, prin hidroliză conduc la o parte glucidică și agliconi steroidici azotați reprezentați prin alcaloizii: solasodina, solanidina și tomatidina. Structura solasodinei este asemănătoare diosgeninei, iar structura tomatidinei, neotigogeninei.



Solasodina constituie materia primă a cărei transformare în cortizonă necesită patru faze pentru obținerea progesteronei și nouă faze pentru trecerea acesteia în acetat de cortizonă. Prepararea cortizonei din solasodină se face prin reacții uzuale ca: reducerea catalitică, oxidare, hidroliză, hidroxilare biochimică, bromurare și epoxidare.

O sursă importantă de solasodină o reprezintă glicoalcaloizii din frunzele și fructele de *Solanum laciniatum*.

— *Solanum laciniatum* ait. (sin. *S. aviculare* Forst), zîrna păsărilor (*Solanaceae*) este o plantă tropicală originară din Australia, Noua Zeelandă, care a fost aclimatizată și se cultivă în țări din zona temperată.

În țara noastră de cultura acestei plante s-a ocupat Laza și colab. (1963), Kopp E. (1963), Dumitrescu A. și colab. (1979).

În culturi *Solanum laciniatum* se comportă ca o plantă anuală, înaltă de 1—1,5 m, cu tulpina ramificată. Frunzele sînt adînc sectate în lacinii glabre și pelloase. Florile, grupate în inflorescențe corimbiforme, au o culoare violet-albastră. Fructele sînt bace-portocalii la maturitate, care conțin numeroase semințe.

Obținerea produselor. Partea aeriană se recoltează în timpul înfloririi, iar fructele verzi, necoapte.

Compoziție chimică. Herba conține 1—2% (3,8%), fructele necoapte (3—6—11%) glicoalcaloizi în care predomină solamargina și solasonina. Solasonina prin hidroliză acidă conduce la solasodină și trei oze: glucoza, galactoză și ramnoza, iar solamargina se scindează în solasodina, două molecule de ramnoză și una de glucoză. Cercetări efectuate de Suvorov și colab. (1958), Syhora și colab. (1961) au condus la izolarea solasodinei cu un randament de 1,4—3,94%.

Fructele mature și semințele nu conțin glicoalcaloizi.

Din frunze și herba s-au mai izolat sapogenoli sterolici (diosgenina), triterpene, aminoacizi, glucide (oze, oligozide), antociani, ulei volatil.

La noi în țară studii privind elaborarea unor tehnologii pentru extracția solasodinei au fost făcute de Cionga și colab. (1967), Creangă și colab. (1967), Mișcov și colab. (1973).

Produsele sînt folosite în exclusivitate pentru obținerea solasodinei.

— *Solanum lycopersicum* (*Solanaceae*) este o plantă alimentară de cultură, răspîdită în lumea întreagă.

Tomatina, glicoalcaloid steric se găsește în cantități mari în plantele verzi atingând maximum în perioada de fructificare.

Conținutul în principii active a frunzelor de tomate uscate este următorul:

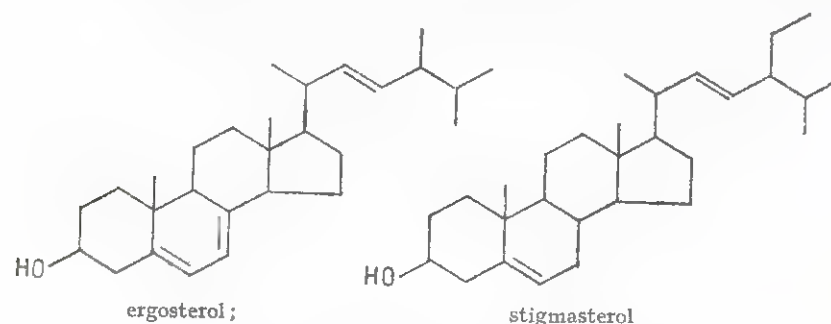
<i>Solanum lycopersicum aesculentum</i>	— 0,63 mg % — luna VII
<i>Solanum lycopersicum aesculentum</i>	— 0,81 mg % — luna VIII
<i>Solanum lycopersicum pimpinellifolium</i>	— 1,57 mg % — luna VIII
<i>Solanum lycopersicum prunifolium</i>	— 0,57 mg % — luna VIII

Prin hidroliza tomatinei se obține tomatidina, materia primă pentru sinteza hormonilor steroizi. Astăzi tomatidina este utilizată pe scară largă în industria cosmetică datorită proprietăților sale antiinflamatoare.

Din cele prezentate rezultă că unele din speciile de *Solanum* menționate pot deveni, prin culturi intensive și selective, surse potențiale de substanțe steroice necesare industriei noastre de medicamente.

Analizând posibilitățile interne ale țării noastre, în ceea ce privește asigurarea materiei prime pentru semisinteza acestor hormoni, se desprinde concluzia că solasodina și tomatidina sînt cele mai convenabile, atît prin numărul restrîns de reacții pentru a fi transformate în cortizonă, cît și al randamentului.

A doua sursă de materie primă o poate reprezenta ergosterolul din drojdia de bere al cărui randament este însă mai mic. Pe ultimul loc se situează stigmaterolul din reziduurile de la rafinarea uleiului de soia.



11.4. Ergosterolul, stigmaterol

A fost descoperit în 1889 de Tanret în ergotul de secară, *Claviceps purpurea* Tulasne. A fost găsit de asemenea în drojdia de bere *Saccharomyces cerevisiae* Hansen precum și în alte specii de ciuperci (*Penicilium*). În cantități mici s-a găsit în algele marine și în numeroase țesuturi vegetale. Din ergot se obține prin extracție cu alcool, reluare cu eter și distilare. Din drojdia de bere există numeroase procedee bazate pe saponificare cu alcali sau acid acetic diluat. Randamentul în ergosterol brut este de 0,2% pentru ergot și 0,4—0,6% pentru drojdie. Cercetări mai recente concretizate prin numeroase brevete au arătat că se poate obține un conținut ridicat în ergosterol prin tratarea în anumite condiții a unor specii de *Saccharomices*. Astfel, cercetători ruși au demonstrat că excesul de zahăr, glucoză, melasă sau acid piruvic crește randamentul ergosterolului

din *Sacharomyces cerevisiae* sau *Saccharomyces carlsbergensis*. Există procedee industriale cu randamente de 37% pentru sinteza progesteronei plecînd de la ergosterol. Pentru obținerea corticosteroidelor pe această cale, nu se poate trece decît prin progesteronă ca produs intermediar.

Stigmaterolul. Se găsește conținut în mai multe plante în deosebi în *Pyhsostigma venenosum* Balfour, *Soya hispida* Moench (*Leguminosae*). Sursa cea mai importantă însă pentru obținerea acestui sterol, o constituie reziduul rămas de la rafinarea uleiului de soia, ce conține 12—25% stigmaterol și 75—80% β -sitosterol. Separarea acestor compuși din reziduul se face prin cristalizare fracționată (cristalizare în contracurent). Stigmaterolul (24-etil- Δ^{22} -colesterolul) datorită prezenței dublei legături în lanțul lateral, este mai ușor de transformat în derivații pregnanici doriți.

A fost primul sterol de la care s-a plecat în sinteza industrială a progesteronei, elaborată de Butenandt și Fernholz în 1934.

Prepararea stigmaterolului din amestecul cu β -sitosterolul, cu care este înrudit îndeaproape.

Diferența între acești 2 compuși este o dublă legătură în poziția C₂₂—C₂₃. Din păcate proprietățile lor fizico-chimice sînt aproape identice încît separarea lor este destul de dificilă. Firma Upjohn a elaborat o metodă fizică de separare a acestor substanțe, bazate pe cristalizarea în contracurent. Randamentul este de 85%, iar puritatea stigmaterinei obținute depășește 95%. Procedul este semicontinuu cuprinzînd un singur ciclu care constă din 10 faze. În acest fel stigmaterolul a devenit o materie primă rentabilă pentru producția hormonilor steroizi. Pentru a se obține progesteronă plecînd de la stigmaterol sînt necesare 6 faze cu un randament final de 32%.

11.5. Semisinteza hormonilor steroizi

Marker și colab. (1939—1940) a folosit pentru prima dată degradarea oxidativă a unui sapogenol în vederea transformării sale în hormoni steroizi. Transpusă pe cale industrială în Mexic, tot de către Marker, a redus prețul progesteronei, obținută pînă atunci numai din organe animale.

Utilizarea stigmaterolului mai tîrziu, a redus și mai mult prețul, iar biotransformările cu ajutorul microorganismelor au făcut din hormonii steroizi medicamente ușor accesibile.

Procesul de semisinteză decurge în mod diferit după cum este vorba de hormonii sexuali sau de cei corticosuprarenali. În cel de al doilea caz problema se complică prin necesitatea existenței unei funcții cetone la C₁₁ și care prin metode chimice este foarte dificil de introdus. Din aceste motive se utilizează steroli vegetali care posedă acest oxigen la C₁₁ sau cel puțin în ciclul C.

Pentru ambele tipuri de hormoni se pune apoi problema degradării sistemului ciclic spirostanoic, cu formarea radicalului cetometilenic.

Semisinteza hormonilor sexuali. Se folosește în acest scop îndeosebi diosgenolul sau izomerii ai acestuia, deoarece nu este necesară prezența oxigenului în ciclul C.

Într-o primă fază sapogenolul este supus unui proces de acetoliză când heterociclul F este deschis, cu acetilarea concomitentă a oxidrilului primar format. Prin oxidarea cu acid cronic, a produsului de acetoliză, de asemenea în mediu acetic, se deschide și ciclul E ceea ce face ca întregul sistem spirostanic să fie transformat într-o catenă laterală foarte friabilă.

Printr-o nouă acetoliză se îndepărtează această catenă laterală rămânând numai radicalul cetometilenic de la C_1 . Concomitent se produce și deshidratarea pentaciclului D, prin îndepărtarea oxidrilului apărut la C_{16} .

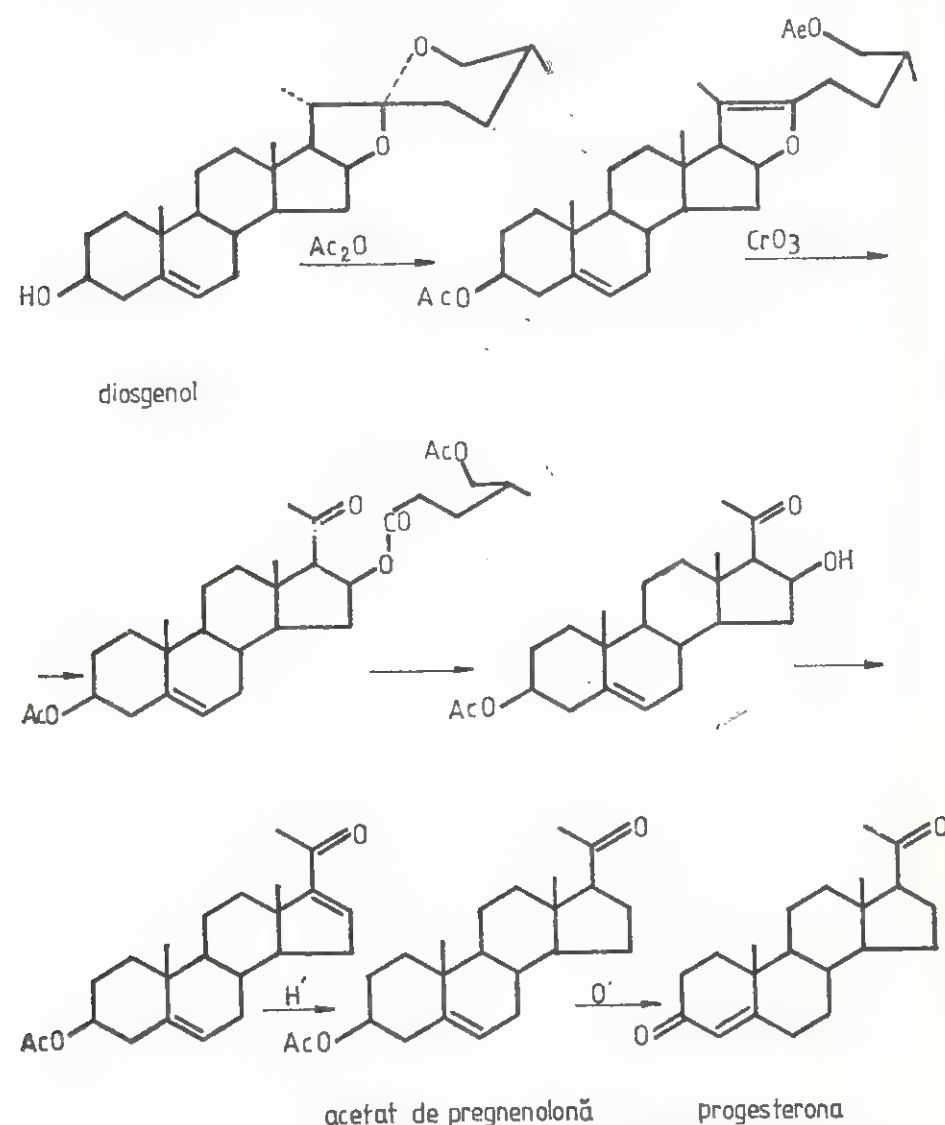


Fig. 380 — Semisinteza progesteronei pornind de la diosgenol

Urmează o hidrogenare a dublei legături din 16—17, folosind paladiul drept catalizator, ceea ce conduce în cele din urmă la acetatul de pregnenolonă, precursorul direct al progesteronei și o adevărată placă turnată pentru obținerea și a celorlalți hormoni sexuali, feminini sau masculini. Aceasta mai este utilizată și pentru obținerea anabolizanților de semisinteză.

Strofantidolul, agliconul unor glicozide cardiotonice constituie materia primă pentru semisinteza a 19-nor-izoprogesteronei, care este de opt ori mai activă decât progesterona.

Semisinteza hormonilor corticosteroizi. Drept caracter specific, acest tip de semisinteză cere necesitatea funcției cetonice de la C_{11} care, așa după cum se știe, caracterizează hormonii din cortexul glandei suprarenale. În acest scop sînt alese pentru semisinteză acele substanțe naturale care conțin un oxigen cetonic sau hidroxicilic la C_{11} sau, cel puțin, în ciclul C.

Printre primele substanțe naturale folosite pentru semisinteza corticosteroizilor a fost sarmentogenolul, agliconul sarmentocimarinei, heterozidă cardiotonică din semințele speciei *Strophanthus sarmentosus*.

Din cauza inconstanței privind randamentele în sarmentogenol a semințelor de *Strophanthus sarmentosus*, această materie primă a fost repede abandonată.

În prezent, hecogenolul este cel mai utilizat sterol pentru semisinteza corticosteroizilor.

Deoarece hecogenul (hecogenina) conține oxigenul cetonic fixat la C_{12} , trebuie mutat la C_{11} , pentru a configura în felul acesta structura hormonilor din cortex. Cu randamente superioare după un procedeu mai recent, cortizonul și prednisolonul pot fi obținuți din hecogenol conform schemei de mai jos în care redăm numai modul de fixare al funcției cetonice la C_{11} . (Fig. 381).

Oxigenul cetonic din 11 poate fi introdus însă și în structura diosgenolului prin oxidarea acestuia.

Degradarea Marker se referă la transformarea catenei spirocetalice în gruparea cetometilenică, grefată la C_{17} a hormonilor corticosteroizi și sexuali.

Un avînt deosebit a luat-o industria hormonilor steroizi atunci când s-a descoperit că o mare parte din reacțiile de oxidare sau de introducere a funcțiilor ceto, pot fi cu mult mai ușor și economic realizate, prin biosinteză cu ajutorul microorganismelor.

Astfel, Peterson și Murray au arătat în 1959 că ciuperca *Rhizopus arrhizus* poate să grefeze progesteronei, adăugată în mediul de cultură, un hidroxil în 11. Și alte microorganisme au arătat apoi aceleași calități iar în prezent sînt folosite *Rhizopus nigricans* și *Cunninghamella blakesleana* pentru oxidarea industrială la C_{11} .

Aceste bioprocese au simplificat considerabil procesele tehnologice au scăzut masiv prețul hormonilor de semisinteză și au furnizat posibilități multiple de a trece de la un compus la altul schimbînd numai mediul de cultură și microorganismul.

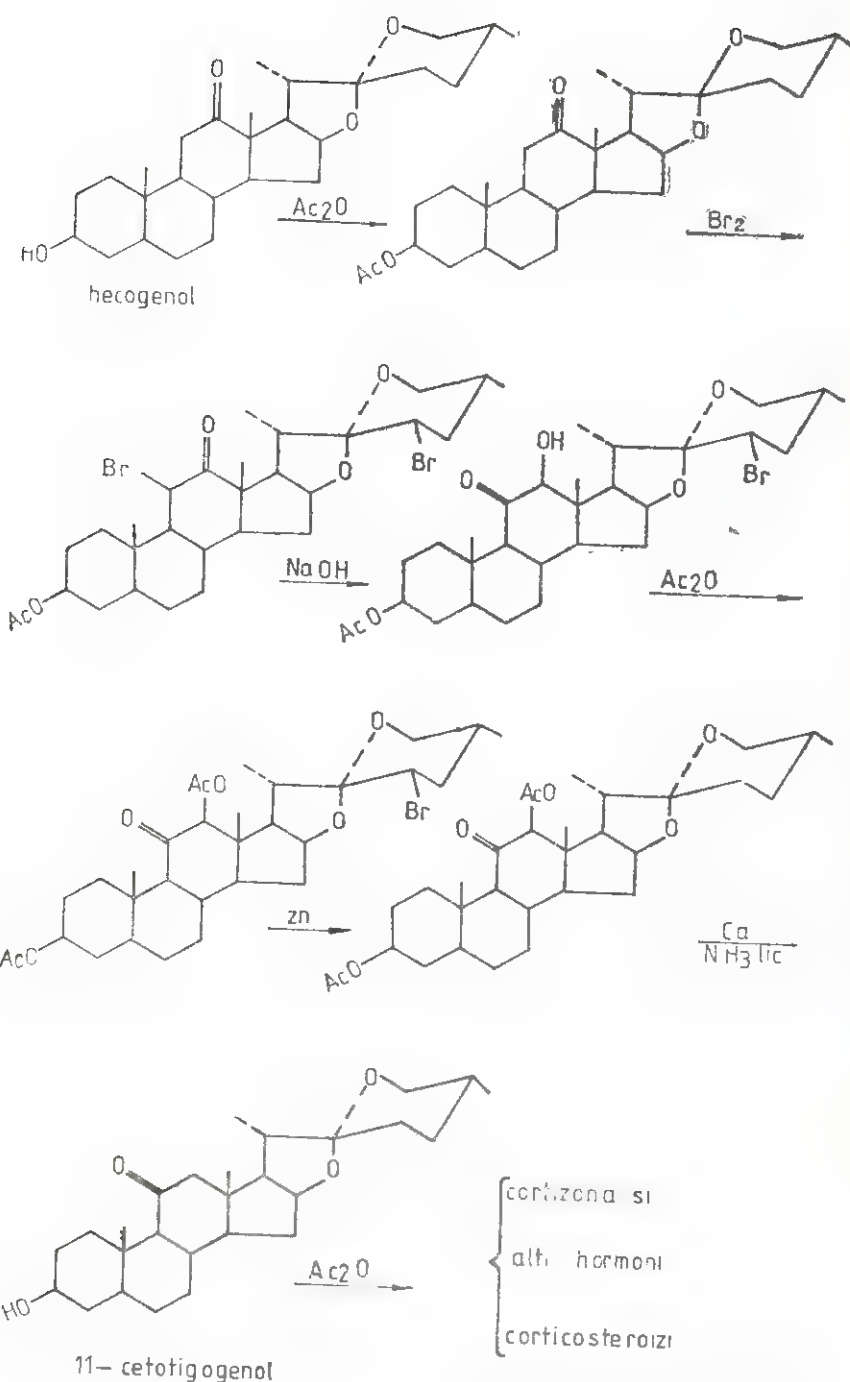


Fig. 381 — Semisinteza hormonilor corticosteroidi pornind de la hecogenol

Prin folosirea homogenatului de *Rhizopus nigricans* se obține direct 11- α -hidroxi-alopregnan-3,20-diona, dar tot același microorganism poate să introducă funcții hidroxil și în pozițiile 6, 17 sau 21 ale progesteronei.

Curvularia lunata, *Beauveria bassiana*, *Fusarium argillaceum*, sînt folosite în același scop.

Prin incubarea diosgenolului cu *Fusarium solani* se obține direct androstandiona, iar dacă se trece prin intermediul diosgenonei randamentul este net superior (E. Konda, T. Mitaugi, 1966).

Hidroxilare selectivă produc *Trichothecium roseum* pentru C₁₇ și *Ophiobolus herbosus* pentru C₂₁. O hidroxilare multiplă se produce de obicei, în ordinea C₂₁ → C₁₇ → C₁₁ sau C₁₇ → C₂₁ → C₁₁, ca în schema, de mai jos.

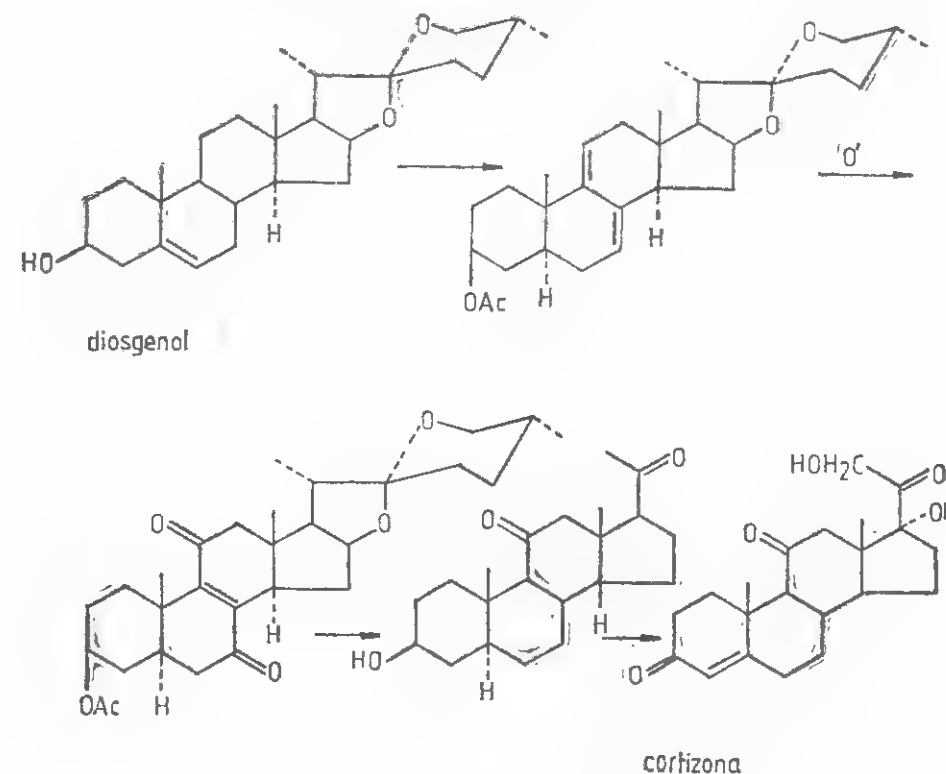
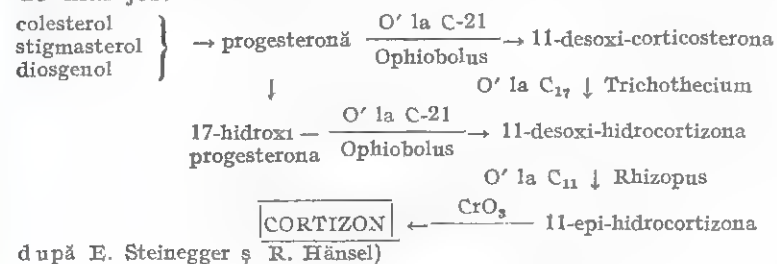


Fig. 382 — Semisinteza cortizonei pornind de la diosgenol

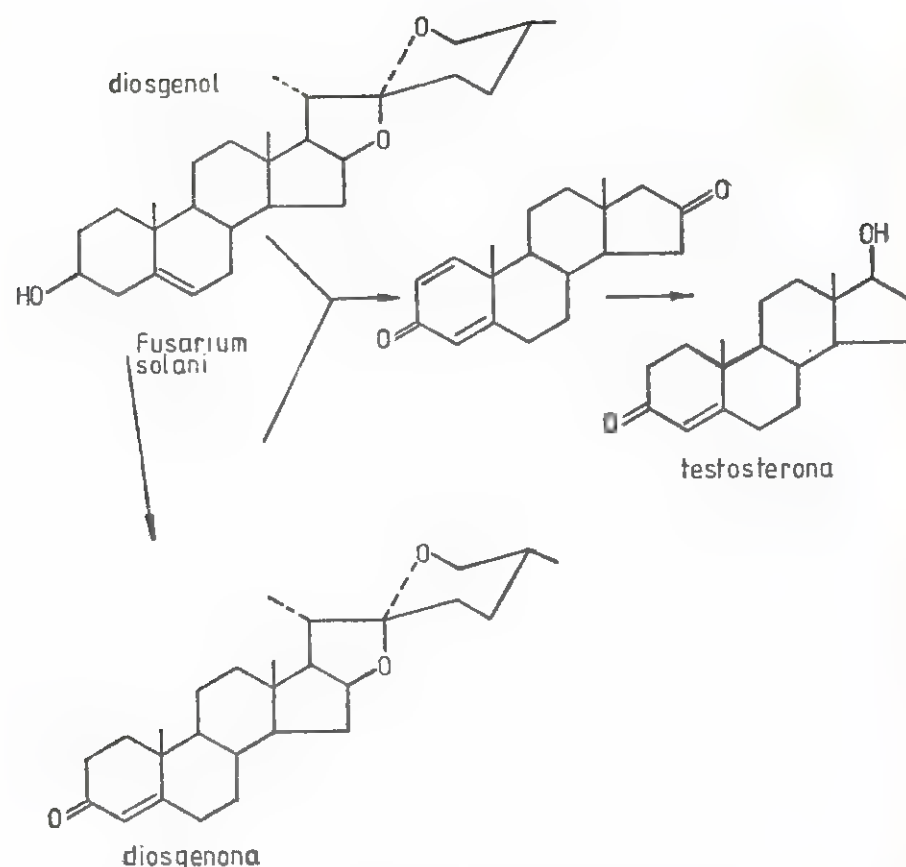


Fig. 383 — Semisinteza testosteroniei pornind de la diosgenol

În aceste transformări biosintetice pe care le suferă molecula saponogenolilor și a intermediarilor respectivi, acționează un întreg echipament enzimatic. În sedimentul celular rezultat din homogenatul de *Rhizopus nigricans* au fost caracterizate 5α-hidrogenaza, 6β-hidroxilaza și 11α-hidroxilaza.

Bibliografie

1. CIULEI I. și colab. — Farmacognozie, vol. II, IMF București, 1980.
2. GRIGORESCU E., U. STĂNESCU — Farmacognozie, vol. IV, IMF Iași, 1974.
3. RUSSO G. — Fitoterapia, 42, (2), 1971, 61.

12. LIPIDE

Lipidele sînt substanțe naturale de origine vegetală sau animală, caracterizate prin prezența acizilor grași superiori și care nu conțin în molecula lor nuclee aromatice (după definițiile mai vechi, vezi acidul anacardic), nu sînt antrenabile cu vapori de apă și sînt solubile în solvenți organici nepolari (benzen, cloroform, eter, sulfură de carbon etc.).

Din această clasă de compuși cele mai importante, pentru terapeutică și pentru tehnica farmaceutică, sînt gliceridele, fosfatidele și mai de curînd tot grupul prostaglandinelor. De asemenea, în ultimii ani se acordă tot mai multă importanță insaponifiabilului atîta al grăsimilor vegetale cît și animale, căpătînd tot mai multe utilizări în terapeutică și cosmetică.

Biosinteza. La capitolul biosinteza principiilor active din plante au fost date detalii în legătură cu formarea diferitelor grupe de lipide.

Clasificarea și structura lipidelor. Lipidele se împart în două mari grupe:

1. lipide simple sau ternare;
2. lipide complexe, care conțin fosfor și azot.

1. **Lipide simple.** În cadrul acestei categorii intră lipidele ce conțin în molecula lor numai C, H și O. După natura alcoolului, care este esterificat de acizii grași, se clasifică și ele în:

a. **Gliceride.** Sînt constituite din esteri ai glicerinei cu acizii grași și după cum esterificarea se face cu același acid sau cu acizi diferiți, se subîmpart în gliceride simple și mixte.

În lista alăturată redăm cei mai răspîndiți acizi grași care intră în structura gliceridelor.

Acizi grași saturați:

acid caproic:	$C_6H_{11}-COOH$	acid arahidic:	$C_{19}H_{39}-COOH$
acid enantic:	$C_8H_{15}-COOH$	acid behenic:	$C_{21}H_{43}-COOH$
acid caprilic:	$C_7H_{13}-COOH$	acid lignoceric:	$C_{23}H_{47}-COOH$
acid pelargonic:	$C_8H_{17}-COOH$	acid cerotic:	$C_{25}H_{51}-COOH$
acid capric:	$C_9H_{19}-COOH$	acid montanic:	$C_{27}H_{55}-COOH$
acid undecilic:	$C_{10}H_{21}-COOH$	acid melisic:	$C_{29}H_{59}-COOH$
acid lauric:	$C_{11}H_{23}-COOH$	acid laceroic:	$C_{31}H_{63}-COOH$
acid miristic:	$C_{13}H_{27}-COOH$		
acid palmitic:	$C_{15}H_{31}-COOH$		
acid margaric:	$C_{16}H_{32}-COOH$		
acid stearic:	$C_{17}H_{35}-COOH$		

Acizi grași nesaturați

acid miristoleic: $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_7-\text{COOH}$
 acid palmitoleic: $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_5-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_7-\text{COOH}$
 acid oleic: $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_7-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_7-\text{COOH}$
 acid linolic: $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_4-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_7-\text{COOH}$
 acid linolenic: $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_7-\text{COOH}$
 acid γ -linolenic: $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_4-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_4-\text{COOH}$
 acid parinaric: $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_7-\text{COOH}$
 acid arahidonic: $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_4-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-\text{COOH}$
 acid gadolinic: $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_7-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_6-\text{COOH}$
 acid erucic: $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_7-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_{11}-\text{COOH}$

Se cunosc și *hidroxiacizi grași*, saturați sau nesaturați, cum ar fi:

acid sabinic (hidroxi-lauric): $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{O}_3$
 acid hidroxi-miristic: $\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{O}_3$
 acid juniperic (hidroxi-palmitic): $\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{O}_3$
 acid ricinoleic (hidroxi-oleic): $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{O}_3$
 acid hidroxi-stearic: $\text{C}_{18}\text{H}_{36}\text{O}_4$
 acid cerebronic (frenozinic): $\text{C}_{24}\text{H}_{48}\text{O}_3$
 acid lanoceric (dihidroxi-melisic): $\text{C}_{30}\text{H}_{60}\text{O}_4$

Acizi grași parțial ciclizați (fig. 384)

Acizi grași aromatici. Sînt acizi grași care, de unul din atomii de carbon ai catenei de hidrocarbură, saturată sau nesaturată, este atașată o catenă laterală aromatică, așa cum este cazul acidului anacardic.

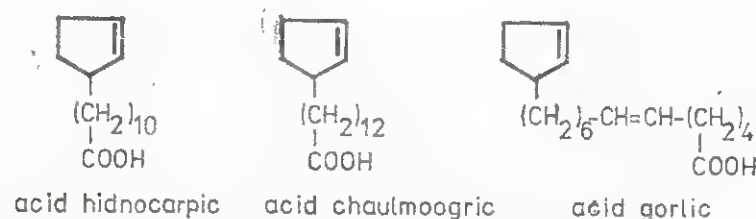
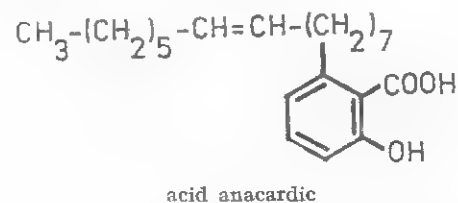


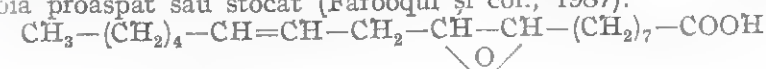
Fig. 384 — Structurile chimice ale acizilor hidnarpic, chaulmoogric și gorlic



Epoxi-acizi grași. În ultimul timp au fost identificați acizi grași în a căror catenă una din legăturile duble a fost epoxidată. Așa este acidul cis-12-13-epoxioleic, izolat din semințele de *Hibiscus esculentum*, acidul

cis-12-13-epoxi-octadeca-cis-9-enoic, mai denumit și acid vernolic deoarece a fost izolat din unele compozite, ca speciile de *Vernonia*, sau *Sonchus oleraceus*. Acești epoxi-acizi grași își găsesc în ultimul timp tot mai multe utilizări ca stabilizanți în industria maselor plastice, sau ca material de inițiere pentru compuși polimeri.

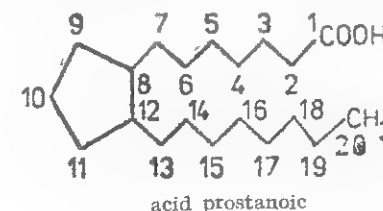
Redăm formula acidului coronaric, izolat prima dată din *Chrysanthemum coronarium*, apoi din semințele de *Acacia albida*, ca și din uleiul de soia proaspăt sau stocat (Farooqui și col., 1987).



Prostaglandine

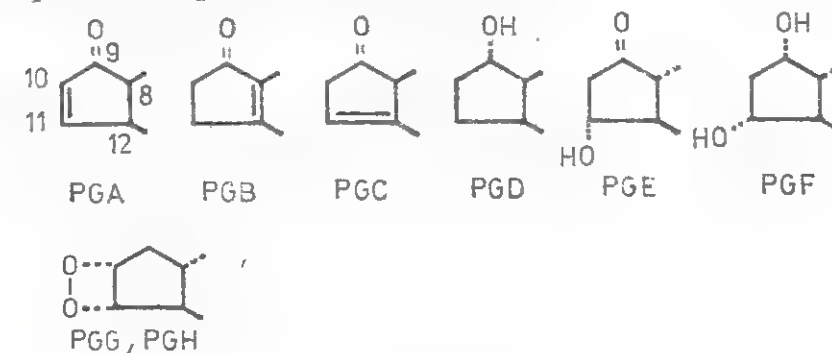
În ultimile decenii, mai întâi în lichidul seminal al animalelor, apoi și în alte țesuturi animale au fost puși în evidență acizi grași ciclici, nesaturați, dotați cu activitate fiziologică remarcabilă, (scad presiunea sanguină, stimulează musculatura netedă, la nivelul uterului și intestinului de exemplu, inhibă efectul adrenalinei și al glucagonului privind eliberarea de acizi grași din țesutul adipos). Posedă în structura lor 20 atomi de carbon și un ciclu pentanic. Au căpătat denumirea de prostaglandine.

Au fost descoperite de von Euler care le-a denumit prostaglandine, iar Bergström și colaboratorii săi, le-a determinat structural, ca fiind derivații acidului inactiv fiziologic, acidul prostanoic (1962).



În prezent se admite că prostaglandinele iau naștere prin metabolizarea acidului arahidonic care, la rîndul său, se formează din acid linolic.

Sub acțiunea ciclooxygenazei, tromboxansintetazei și a prostaciclinsintetazei se formează substanțele denumite generic cu inițialele PG, incluse în marele grup al prostaglandinelor și care diferă între ele, în primul rînd, prin natura pentaciclului terminal:



Primele prostaglandine au fost notate PGE_1 — PGE_2 — PGE_3 , și $\text{PGF}_{1\alpha}$ — $\text{PGF}_{2\alpha}$ — $\text{PGF}_{3\alpha}$. Corpuri intermediari care iau parte la biosinteza acestor substanțe au fost denumiți endoperoxizi, iar în grupul prostaglandinelor au mai apărut tromboxanii și prostaciclina (Nichifor și col. 1984).

Formulele prostaglandinelor din seria E și F α sînt redată în fig. 385.

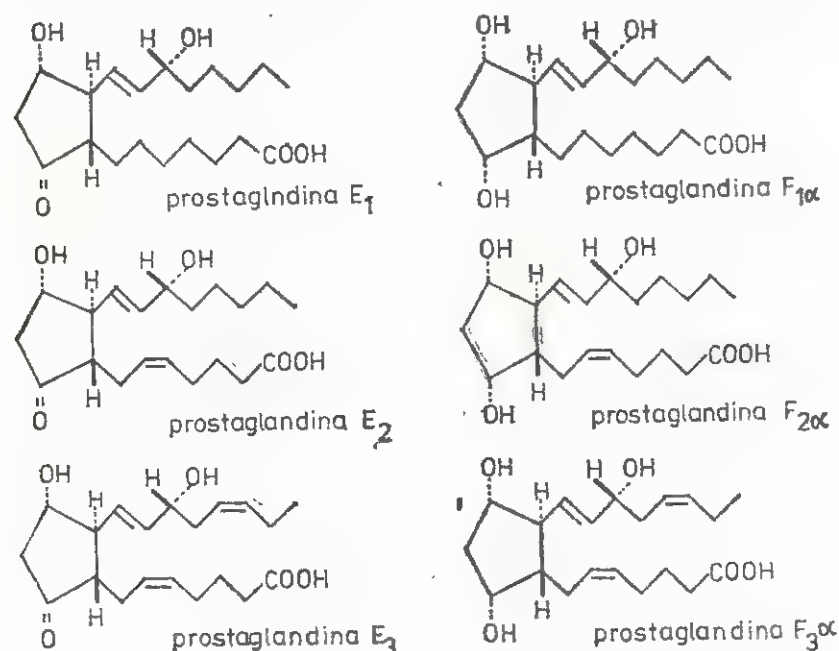


Fig. 385 — Structurile chimice ale prostaglandinelor E și F

O clasificare actuală a prostaglandinelor se prezintă astfel:

- | | |
|----------------------|---|
| linia | — endoperoxizi intermediari |
| ciclooxigenazei | — prostaglandine — peste 20 |
| | — prostaciclina (PGI_2) |
| | — tromboxani (TxA_2 și TxB_2) |
| | — acidul 12-hidroxi-hepta-decatienoic (HHT) |
| | — malondialdehida |
| | — acid 5-hidroperoxi-eicosatetranoic (5-HPETE) |
| | — acid 11-hidroperoxi-eicosatetranoic (11-HPETE) |
| | — acid 12-hidroperoxi-eicosatetranoic (12-HPETE) |
| | — acid 5-hidroxi-eicosatetranoic (5-HETE) |
| | — acid 11-hidroxi-eicosatetranoic (11-HETE) |
| | — acid 12-hidroxi-eicosatetranoic (12-HETE) |
| linia lipooxigenazei | — leucotrienele LTA_4 |
| | LTB_4 |
| | LTC_4 |
| | LTD_4 |

Deși, la început, s-a considerat, pe baza datelor factice care stăteau la dispoziție, că prostaglandinele sînt substanțe numai de origine animală, cercetările întreprinse în ultimul deceniu au evidențiat prezența lor în corali, apoi în bacterii și apoi și în plantele superioare. Acum se cunosc un mare număr de plante în compoziția cărora au fost identificate prostaglandine și analogii lor, substanțe dotate cu proprietăți fiziologice importante pentru biologia plantelor.

Panosian emite chiar o schemă ipotetică, dar cu reale posibilități de a fi verificată în practică, în care reprezintă legătura dintre prostaglandine și fenoli, inhibitori ai înfloririi (Panassia și col., 1986).

În orice caz, materialul vegetal ca materie primă pentru obținerea de acid arahidonic, sau alte componente utile pentru prepararea pe cale de semisinteză a prostaglandinelor, ca și eventuale surse de extracție a prostaglandinelor din material vegetal, sînt probleme care, în prezent, rețin tot mai mult atenția.

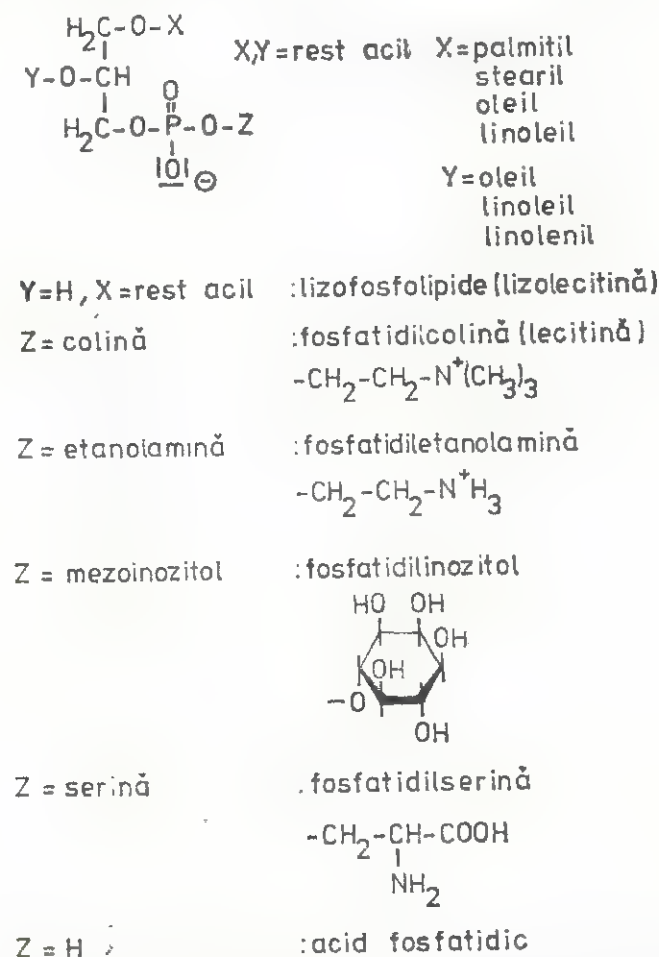


Fig. 386 — Schema structurilor chimice ale unor lipide complexe

b. *Ceride*. Sînt esteri ai acizilor grași superiori cu alcooli superiori proveniți, adeseori, din reducerea acizilor respectivi.

c. *Steride*. Sînt lipide rezultate în urma esterificării compuşilor sterolici cu acizi grași superiori.

d. *Etolide*. În cadrul acestei grupe intră lipidele formate în urma esterificării interne a unor hidroxiacizi (componenți ai cutinei).

Lipide complexe. Spre deosebire de lipidele simple, în cadrul lipidelor complexe vom urmări clasificarea unor compuşii cu structură mai complicată, caracterizate prin prezența P și N în molecula lor.

a. *Fosfolipide* (fosfatide). Aceste lipide complexe conțin fosfor sub forma radicalului fosforil, legat prin esterificarea unei grupe hidroxil aparținînd glicerinei.

b. *Fosfoaminolipide*. Sînt fosfatide în care acidul fosforic esterifică concomitent și un aminoalcool, sau altă grupare moleculară cu caracter alcoolic. Redăm în fig. 386 (pag. 701) formulele celor mai cunoscute fosfoaminolipide și altor lipide complexe.

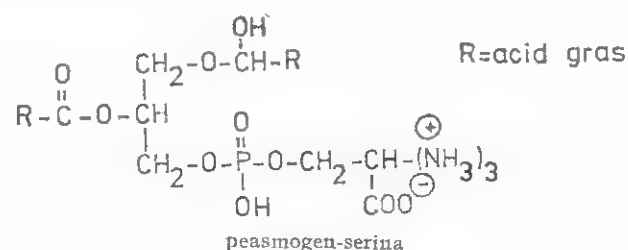
c. *Fosfosfingozide*. Sînt de fapt glicozide, deoarece, în urma hidrolizei, pun în liberate acizi grași, oze, mezoinozitol sau acizi uronici și o bază azotată.

Dintre lipide ne interesează, în mod deosebit, gliceridele și fosfoaminolipidele, și în mai mică măsură ceridele și steridele.

Răspîndirea gliceridelor

Sînt constituenți normali ai celulei vii, animale și vegetale. Se găsesc în cantitate mare în țesuturi sau organe de rezervă. Astfel, abundă în țesutul adipos al animalelor, în fructele și semințele plantelor, în deosebi cele oleaginoase.

d. *Plasmogeni*. Sînt fosfatidil-coline conjugate cu o moleculă de aldehydă grasă, printr-o legătură acil-acetalică. Structura acestor combinații lipidice complexe este redată mai jos:



În cele de mai jos redăm conținuturile în ulei gras al cîtorva produse oleaginoase (Farooqui și col., 1986):

Produsul vegetal	Conținut %
Coprah (miez de nucă de cocos)	65—68
Susan	50—55
Fructe de palmier de ulei	45—50
Șimburi de palmier de ulei	45—50
Nuci (miez)	45—50
Rapiță	40—45
Floarea soarelui	35—45

Șofrănel	30—35
Măsline	25—30
Semințe de bumbac	18—20
Soia	18—20

În tabelul nr. 84 redăm alăturat o situație a răspîndirii acizilor grași în cîteva plante medicinale, mai frecvent utilizate (D. H. Powers, 1972) (Hallo și col., 1987);

Obținerea lipidelor. Se cunosc mai multe procedee, mai importante, de obținere în general a gliceridelor.

1. *Presarea la rece sau la cald*. Procedul prin presare la rece se aplică atunci cînd se urmărește obținerea unui produs de calitate superioară. Gliceridele obținute sînt mai puțin colorate, prezintă un gust plăcut, miros fin și reacție neutră. Randamentele obținute sînt mici, deoarece prin acest procedeu nu se asigură desfacerea lipidelor din complexe lipido-proteice, existente în celulele organelor sau țesuturilor supuse presării, decît în măsură mai mică. Prin acest procedeu se obțin uleiurile de ricin, în, măsline, susan.

Prin procedul presării la cald se obțin uleiuri mai colorate deoarece pot avea loc degradări parțiale iar compuşii rezultați posedă o reacție acidă, gust și miros mai pronunțat, sau alterat. În schimb, randamentele tehnologice sînt mai mari.

Ca urmare a regimului termic aplicat, acizii grași sînt ruși din legăturile lor esterice și devenind liberi împrumută aciditate crescută uleiurilor astfel preparate. Uleiul de floarea soarelui, de soia, de cacao sînt obținute prin acest procedeu.

Semințele care vor fi supuse presării sînt aduse mai întîi la o temperatură care variază, după natura materiei prime, între 75—150° și la o anumită umiditate. Acest tratament provoacă fluidizarea uleiului și totodată, coagularea componentelor macromoleculare din celule (proteine, mucilagii). În același timp, lipidele sînt desfăcute din complexe lipoproteice.

Datorită încălzirii însă, în ulei trec componenții colorați ai celulelor și substanțele care dau gustul specific.

Operația de presare constă în două faze: presarea prealabilă și presarea finală.

Presarea preliminară se face, de obicei, în prese cu șnec care extrag 25—35% din conținutul în ulei al semințelor. Turtele rămase se mărunțesc, se macină și făina rezultată se preîncălzește iarăși. Se folosesc de data aceasta mai mult prese hidraulice, de diferite tipuri, care dezvoltă presiuni de la 300 la 400 atmosfere.

Turtele rămase de la a doua presare (șroturi) mai conțin încă 5—10% ulei gras.

Unor produse li se aplică procedul rafinării care constă în separarea impurităților, prin operații de sedimentare și filtrare, congelare și filtrare, sau prin trecerea peste caolin sau pămînturi absorbante. Procesul de rafinare cuprinde patru faze principale și anume: dezmuclaginarea, neutralizarea, decolorarea, dezodorizarea.

Pentru grăsimile destinate utilizării farmaceutice nu se admite decolorarea chimică, cu ajutorul oxidanților (bicromat sau permanganat de potasiu, perborat de sodiu, albire cu clor).

Aeizi grași % din

		C _{14:0}	C _{15:0}	C _{16:0}	C _{18:1}	C _{18:0}	C _{18:2}	C _{18:3}	C _{22:0}	C _{22:1}
<i>Apocynum cannabinum</i>	S.L. T.G. răd.	—	—	14,9	0,6	0,6	2,2	69,4	11,9	—
semințe	S.L. T.G.	0,3	—	7,5	0,7	0,9	71,9	13,9	—	—
<i>Calendula officinalis</i>	S.L. T.G.	—	—	4,5	0,4	1,9	64,4	9,7	—	—
semințe	S.L. T.G.	0,1	—	3,9	0,3	2,7	64,2	9,5	—	—
<i>Inula helenium răd.</i>	S.L. T.G.	0,2	—	4,4	0,3	2,2	47,3	33,1	—	—
flori	S.L. T.G.	0,2	—	4,2	0,7	2,5	46,0	33,0	—	—
<i>Matricaria recutita</i>	S.L. T.G.	urme	—	17,5	0,7	urme	63,7	4,0	—	—
flori	S.L. T.G.	0,6	0,8	13,7	3,2	urme	56,2	7,3	—	—
<i>Tenacetum vulgare</i>	S.L. T.G.	1,0	—	11,1	—	2,9	64,5	4,7	4,5	1,9
flori	S.L. T.G.	1,4	—	8,1	—	3,1	68,2	2,4	2,7	6,4
<i>Althaea officinalis</i>	S.L. T.G.	0,3	—	5,5	1,9	1,0	64,4	1,8	—	—
rădăcini	S.L. T.G.	0,3	—	4,2	0,7	1,3	69,1	2,5	—	—
<i>Valeriana officinalis</i>	S.L. T.G.	0,4	—	9,6	—	2,5	63,4	3,4	—	—
rădăcini	S.L. T.G.	1,0	—	11,5	—	3,4	55,3	3,0	—	—
	S.L. T.G.	urme	—	16,4	2,9	urme	55,1	13,7	—	—
	A.L.	urme	—	14,6	3,8	2,1	58,2	11,0	—	—
	A.L.	urme	—	18,2	3,8	urme	38,8	11,0	—	—

S.L. = suma lipidelor; T.G. = trigliceride; A.L. = acizi grași liberi

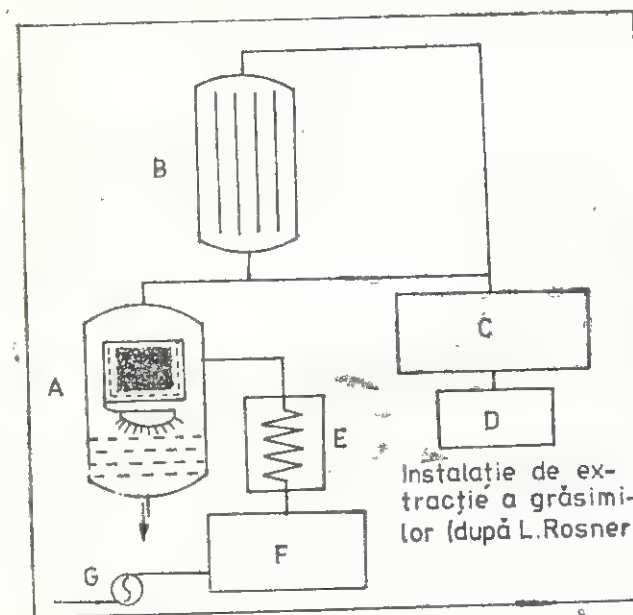
Uneori, fără a se recurge la o adevărată rafinare, se aplică numai o tratare cu alcalii. Acest procedeu produce și o ușoară saponificare însoțită de pierderi în substanță grasă.

2. *Topirea și fierberea cu apă.* Se utilizează pentru obținerea grăsimilor animale sau a uleiului de palmier și se efectuează în blaze mari, încălzite direct, prin foc deschis sau cu vapori de apă supraîncălziți, în manta (instalații din abatoare).

3. *Extracția cu solvenți.* Această metodă se desfășoară ca și la obținerea uleiurilor volatile (vezi capitolul). Solvenții cei mai utilizați sînt: benzina de extracție, sulfura de carbon, cloroformul etc. Randamentele acestui procedeu sînt cele mai mari, dar produsele obținute sînt de calitate inferioară. Acest procedeu este utilizat în deosebi pentru fabricarea uleiurilor industriale și mai puțin a celor pentru uz farmaceutic sau alimentar.

Sînt supuse extracției cu solvenți volatili, în primul rînd, turtele rămase de la presare, cînd se ajunge la o astfel de epuizare a materialului vegetal încît acesta mai păstrează cel mult 10% din conținutul de ulei, inițial.

Extracția are loc prin procedeul difuziunii sau al îmbogățirii successive. Pentru aceasta, solventul traversează mai multe difuzoare de extracție, dispuse în serie. Difuzoarele au forma unor cilindri verticali, din oțel inoxidabil, prevăzute cu un fund dublu, perforat, pe care se dispune materia primă și prin care solventul circulă de sus în jos (vezi fig. 387.)



A. Difuzor reflux
B. Refrigerent
C. Condensator
D. Vas florentin
E. Răcitor
F. Rezervor
G. Pompă

Fig. 387 — Instalație de extracție cu solvenți

4. De un număr de ani, sînt utilizate drept solvenți pentru extracția industrială a uleiurilor grase, gazele supracritice. Astfel de gaze sînt, în stare comprimată, solvenți excelenți pentru uleiuri vegetale, putînd fi ușor eliminate din extract, prin simpla aducere la presiunea atmosferică, fără eliminare în ulei.

La început utilajele pentru lucru sub presiune erau scumpe și complicate în ce privește construcția. Între timp, prin creșterea costului hexanului și a altor solvenți de extracție, la care s-a adăugat criza energetică, a făcut să se reia această problemă. Totodată, consumatorii au devenit tot mai sensibili la reziduurile din uleiuri.

Se folosesc gazele supracritice în măsura în care ele prezintă temperaturi critice în jur de 100°C. Intră în discuție, sub acest aspect, dioxidul de carbon, oxidul de azot, etanul, propanul. Față de ceilalți solvenți organici obișnuiți, singurul parametru variabil la aceste gaze, în plus, este presiunea (Brunner și col., 1986).

5. *Obținerea lecitinei.* Se obține din produsul rezidual, cu aspect de mucilagi, rezultat de la operația de desmucilaginare din timpul rafinării uleiului. Acest produs conține încă o cantitate destul de mare de ulei gras. Pentru purificare, se agită puternic cu apă în vederea hidratării lecitinei și prin centrifugare la cca. 20 000 rot./min., într-un separator de mare turaj, se separă de cea mai mare parte a uleiului. În felul acesta se obține o lecitină brută. Aceasta poate fi degresată, în continuare, cu eter de petrol sau se dizolvă direct în alcool și se precipită prin turnare în mai multe volume de acetonă. Redizolvarea în alcool și reprecipitarea în acetonă, se poate repeta de atâtea ori pînă la obținerea purității dorite. Se poate ajunge pînă la o concentrație de 70% fosfatidil-colină.

În figura 388 este redată schema tehnologică pentru obținerea lec-
tinei pure.

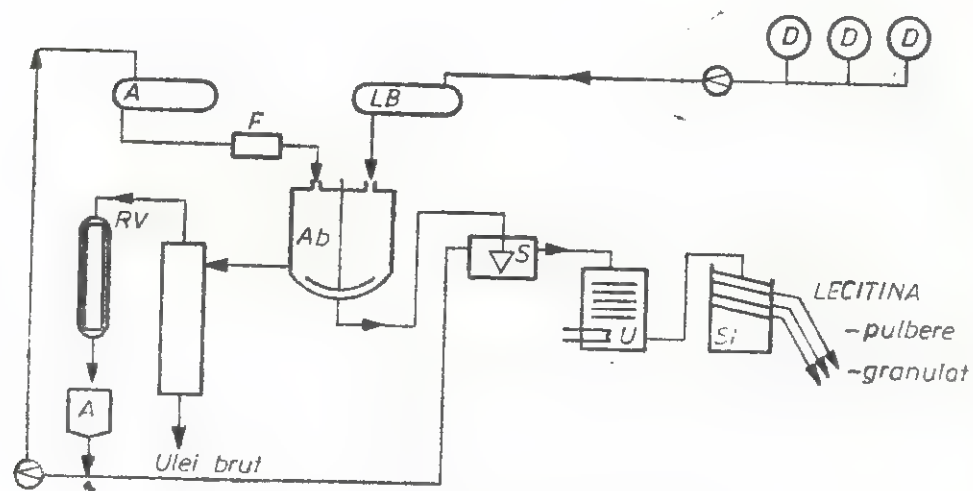


Fig. 388 — Instalație pentru obținerea lecitinei

Proprietăți fizice. Sînt substanțe solide, semisolide sau lichide. Au puncte de topire scăzute și puncte de fierbere ridicate. Deoarece, de regulă, sînt amestecuri complexe nu prezintă un punct de topire net ci un interval de topire. Cel mai frecvent, pentru stabilirea acestui caracter se folosește aparatul Ubelohde (Farmacopeea Română Ed. X-a p. 997).

Se numește punctul de curgere al grăsimii temperatura la care apare o protuberanță în capătul cupei aparatului și punct de picurare, temperatura la care prima picătură de grăsime se desprinde din cupă.

Constantele amintite se determină numai la grăsimile solide de origine vegetală sau animală. Pentru uleiurile vegetale se mai poate determina vîscozitatea.

Culoarea grăsimilor variază de la alb la gălbui, sau galben. Intensitatea culorii crește cu numărul dublelor legături din molecula acidului gras. De asemenea, vîscozitatea și consistența cresc cu gradul de saturare.

Lipidele pure nu au gust și miros. Totuși, datorită altor componente și a oxidărilor posibile în prezența umidității, aerului și luminii, se formează din acizii liberi rezultați prin hidroliză, peroxizi, aldehide și cetone, cu gust și miros caracteristic. În schema din fig. 389 este redată modul de formare a compușilor carbonilici pornind de la hidroperoxizii acidului linolic, prin descompunerea cu ajutorul lipooxigenazei din soia și mazăre (Sessa, 1979).

Pentru caracterizarea uleiurilor grase, prin constante fizice, în normele de calitate figurează următoarele probe:

-- densitatea: se determină cel mai comod cu ajutorul picnometru-
lui înregistrându-se valori între 0,8500 și 0,9500;

— indicele de refracție: se determină obișnuit cu ajutorul refractometrului Abbé;

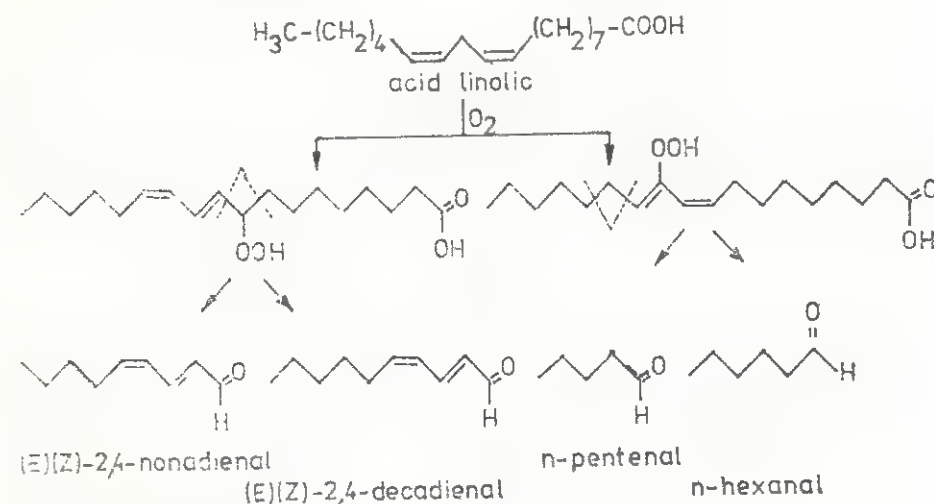


Fig. 389 — Schema degradării acidului linolic

— activitatea optică: puterea rotatorie se determină cu ajutorul polarimetrului, dar numai pentru acele uleiuri care deviază planul luminii polarizate (ulei de ricin, ulei de Chaulmoogra);

— spectrul IR. Tot mai frecvent se determină spectrul de absorbție în IRP, al uleiului total, când se obțin date prețioase în legătură cu diverșii constituenți chimici ai acestuia;

— spectrul UV. Măsurarea densității optice între 230 și 270 nm, reprezintă o sursă de informații prețioasă pentru aprecierea calității unui ulei vegetal. Într-un ulei obținut prin presare la rece, hidroperoxizii formați inițial absorb masiv la 232 nm, iar compuși secundari de oxidare se relevă printr-o bandă semnificativă la 270 nm. În schimb, dacă uleiul a fost rafinat și trecut prin pământuri decolorante, formează picuri la 260, 270, 280 nm, datorită în special trienelor și tetraenelor. Un pic masiv la 270 nm poate fi și indiciul rîncezirii. Se obișnuiește să se determine, în timp, suma și raportul între E_{232} și E_{270} .

Caractere chimice. Am arătat mai sus că lipidele fiind constituite din amestecuri complexe de substanțe diferite sînt caracterizate prin puncte de înmuiere sau intervale de topire. Acest aspect se reflectă în faptul că și din alte puncte de vedere, ele nu prezintă constante fizico-chimice nete și din această cauză, în caracterizarea lor, au fost introduși o serie de „indici”, care le caracterizează și din punct de vedere chimic.

Indicele de aciditate. Reprezintă cantitatea în mg de KOH necesară neutralizării acizilor liberi dintr-un gram de grăsime.

Indicele de aciditate are o mare importanță practică pentru că el indică, în primul rînd, cantitatea de acizi grași liberi aflați în conținutul grăsimii. Or, într-o grăsime foarte pură, practic nu trebuie să se găsească nici urme de acizi grași liberi. Prezența acestora indică o alterare. Un indice de aciditate ridicat denotă, fie că grăsimea (uleiul) a fost obținută printr-o metodă brutală (presare la cald, topire la foc direct), sau că o conservare sau depozitare necorespunzătoare au permis hidroliza gliceridelor.

Indicele de esterificare: cantitatea în mg de KOH necesară saponificării unui gram de grăsime neutralizată. Furnizează date în legătură cu cantitatea de componenți aflați sub formă de esteri.

Indicele de saponificare reprezintă suma indicilor de aciditate și esterificare. Reprezintă un caracter foarte important, deoarece în condiții bine determinate permite aprecierea lungimii medii a catenelor acizilor grași componenți.

Indicele de acetyl. Este cantitatea exprimată în mg de KOH, necesară neutralizării acidului acetic obținut prin saponificarea a 1 g substanță grasă, complet acetalată. Indicele de acetyl furnizează date asupra numărului de oxidrili liberi din structura grăsimii.

Indicele de iod (indice Hübl), reprezintă cantitatea de iod, absorbită de un gram grăsime, ceea ce este în strînsă legătură cu numărul de duble legături existente în structura acizilor grași componenți. Așa cum s-a văzut, cantitatea de acizi grași nesaturați are legătură directă cu caracterele grăsimii analizate.

Determinarea conținutului în fosfatide. Se determină gravimetric prin spălarea cu acetonă a grăsimii hidratate cu apă, după care reziduul de fosfatide se usucă și se cîntărește. După o altă metodă, se calcinează proba de grăsime în prezența oxidului de zinc când se formează fosfatul de zinc,

din care se dozează apoi conținutul în fosfor. Din fosforul determinat se calculează concentrația în fosfatide utilizînd un factor de conversie a fosforului în fosfatide.

Identificarea cromatografică. Această metodă ne dă indicații prețioase cu privire la compoziția chimică a lipidelor. Se poate determina pe această cale cîte gliceride iau parte la componența unei grăsimi sau cîți acizi grași diferiți esterifică oxidrili glicerinei. Pentru cromatografia pe hîrtie se folosește hîrtia hidrofobizată cu ulei de vaselină, hidrocarburi alifatiche, silicone.

Pentru cromatografia pe strat subțire se folosește ca suport silicagelul. Se utilizează cromatografia în fază inversată, silicagelul fiind impregnat cu ulei de vaselină sau silicon, iar ca solvent de dezvoltare folosind acidul acetic sau acetonitrilul cu 1—10% apă. Separarea trigliceridelor se face în funcție de lungimea catenelor și de numărul de duble legături. Se mai poate impregna silicagelul și cu azotat de argint, când se produc complecși între electronii π ai argintului și dublele legături. Această metodă permite clasificarea lipidelor după numărul, configurația și poziția dublelor legături.

Din ce în ce mai mult se folosește, pentru caracterizarea grăsimilor animale și a uleiurilor vegetale, cromatografia în fază gazoasă. Această metodă indică nu componența în gliceride ci în acizi grași.

Pentru efectuarea gascromatogramei se procedează, mai întîi, la saponificarea grăsimii și transformarea acizilor grași în esteri metilici. Dacă conținutul în acizi grași liberi din grăsime este sub 5% se realizează saponificarea prin transmetilare, cu ajutorul metoxidului de sodiu sau, mai rar, cu hidroxid de sodiu 1N în soluție metanolică. Când conținutul în acizi liberi trece de 5%, saponificarea se face cu acid sulfuric concentrat, în soluție metanolică.

Esterii metilici ai acizilor grași pot fi identificați și cu ajutorul cromatografiei pe strat subțire.

În ce privesc fosfatidele, se pare că cea mai bună metodă de separare și identificare constă în cromatografia pe strat subțire. H. Wagner și colaboratorii, au pus la punct metode cromatografice pe strat subțire, sisteme de solvenți și reactivi de revelare, care separă bine diferitele categorii de fosfolipide, dar și alte substanțe lipidice alături de acestea (1960, 1970).

Determinarea insaponifiabilului. După saponificarea unei grăsimi, insaponifiabilul se poate separa, spăla și usca și apoi determina gravimetric. Din insaponifiabilul, ca atare, se pot izola apoi steroli, dar și alți componenți tot atît de interesați ca tocoferoli, carotinoide, sevalen, alcooli alifatici, parafine etc.

Toți acești componenți pot fi separați în indivizi chimici sau grupe de compuși, prin cromatografie preparativă pe strat subțire, eluare cu cloroform din silicagelul răzuît de pe placă, urmată de purificarea prin diverse metode. Pentru compuși separați poate fi apoi aplicată cromatografia în fază gazoasă.

În ultima vreme, insaponifiabilul unor uleiuri grase își găsește din ce în ce mai mult aplicații în terapeutică și cosmetică. Iată cîteva conținuturi în insaponifiabil din unele uleiuri izolate din semințe de rozacee mult utilizate în alimentație:

Uleiul vegetal	Insapon. %	Steroli %
<i>Oleum Persicorum</i>	0,65	0,24
<i>Oleum Pruni armeniaca</i>	0,44	0,11
<i>Oleum Pruni domesticae</i>	0,63	0,23
<i>Oleum Pruni cerasi</i>	1,27	0,49

Cum conținutul în fitosteroli se pare a fi, deocamdată, cel mai apreciat, redăm conținutul în aceste substanțe din câteva uleiuri vegetale mai frecvent utilizate în practică:

Sortul de ulei	Steroide mg%	Sortul de ulei	Steroide mg%
Ulei de bumbac rafinat	3850	Ulei simburii palmier	600—950
Ulei de cocos rafinat	940	Ulei de rapiță rafin.	2500—5720
Ulei de nuci rafinat	2060	Ulei de soia rafinat	2620
Ulei germei porumb raf.	9520	Ulei floarea soarelui	1570—2580
Ulei de măsline brut	2000	Unt	2500
Ulei de palmier rafinat	360—380	Untură de porc	1000

Determinarea cantitativă a lipidelor. Pentru dozarea substanțelor lipide se folosesc, aproape în exclusivitate, procedee gravimetrice. Proba de analizat este supusă extracției cu solvenți volatili nepolari după care se îndepărtează solventul, reziduul se supune uscării și se cântărește la pondere constantă.

De obicei, se folosește pentru extracție eterul de petrol cu punct de fierbere 40—60°C iar uscarea, pînă la pondere constantă, se face la 100—105°C.

Transformări în compoziția lipidelor. În timpul diverselor tratamente la care sînt supuse grăsimile, pot apărea transformări ale unor componente care să schimbe proprietățile lor inițiale, sau, dimpotrivă, să îmbunătățească astfel de calități.

În primul rînd, se pot produce interesterificări, proces prin care acizii grași își schimbă locul în molecula gliceridei respective. În acest fel are loc schimbarea parțială a unora din proprietățile grăsimilor cu care se lucrează.

De asemenea, se pot produce izomerizări ale acizilor grași nesaturați, în ce privește configurația lor sterică, și în deosebi izomerizarea acidului oleic care trece în acid elaidinic.

Unii acizi grași nesaturați, ca acizii linolic și linolenic, pot suferi procese de autooxidare cînd trec în așa ziiși acizi grași furanoizi. Astfel de acizi au fost identificați în pești, corali și apoi și în plantele superioare. De exemplu, cartofii conțin lipaze și lipoxidaze care pot să închidă un ciclu furanic, ca urmare a unei structuri pseudociclice a acidului colnelenic sau colnelenic, derivați de oxidare ai acizilor linolic și linolenic (Jacini și col., 1986).

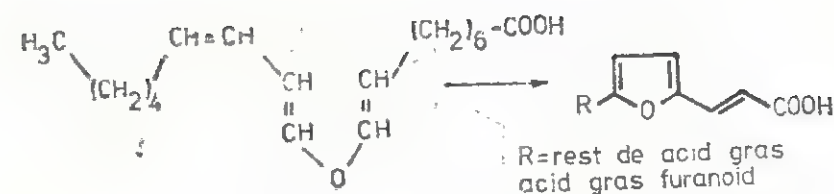


Fig. 390 — Transformarea enzimatică a unor acizi grași nesaturați

Transformări enzimatic pot suferi fosfolipidele, conducînd uneori la compuși foarte toxici așa cum sînt lizolecitinele. În hidroliza enzimatică a fosfolipidelor intervin fosfatidazele, care sînt în număr de patru și au fost indicate cu literele A, B, C și D.

Luînd ca exemplu lecitina (fosfatidil-colina), în formula de mai jos sînt redată punctele de atac ale celor patru fosfatidaze. Există o poziție preferințială a atacului enzimatic, deoarece lecitina posedă o anumă configurație sterică și ca atare, pentru fiecare legătură scindată de către enzimă este necesară o anumă energie de reacție. Din aceste motive există patru enzime diferite pentru aceeași moleculă.

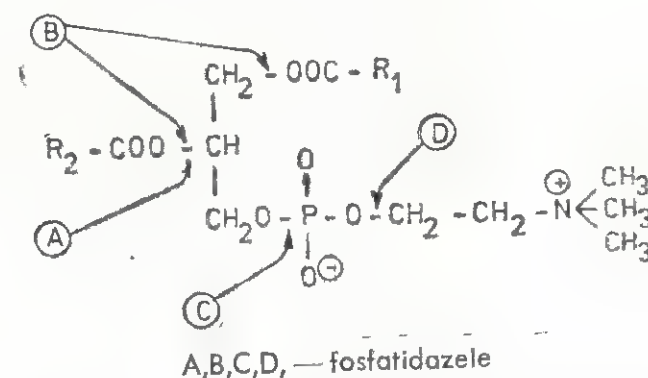
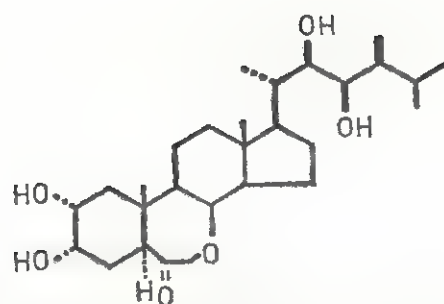


Fig. 391 — Punctele de atac a fosfatidazelor în cazul lecitinei

Despre alte transformări (degradări) ale acizilor grași, îndeosebi datorită proceselor de oxidare, se va detalia la prezentarea uleiurilor respective.

Acțiune farmacodinamică și întrebuințări. Substanțele grase au multiple aplicații în farmacie. Posedă proprietăți topice, emoliente sau alte acțiuni specifice. Despre astfel de acțiuni și întrebuințările datorate diferitelor produse cu lipide, se va discuta în partea descriptivă a capitoului.

O problemă foarte interesantă s-a pus odată cu descoperirea, în anul 1979, de către Grove și colaboratorii săi (Nature, 1979), în napi, *Brassica napus*, a unei substanțe bioactive, cu proprietăți de hormon de creștere și care a fost denumită brasinolid (Adam și col., 1987).



brasinolid

Din semințele de *Semecarpus anacardium* au fost izolați pentadecilcateholi, care s-au dovedit a avea acțiune anticancerasă față de culturile de celule tumorale Eagles 9KB (J. A. Hembree și col., 1978).

În 1980 s-a raportat (P. Rovesti) despre uleiul gras din fructele speciei *Melia azadirachta*, utilizată în medicina tradițională indiană. Are efecte remarcabile în tratamentul unor ulceratii cutanate, arsuri, eczeme, la care se adaugă acțiunea sinergică antimicrobiană.

Mai interesante sînt întrebunțările care se dau în ultimii ani insaponifiabilului unor uleiuri grase. În această situație sînt insaponifiabilele care se obțin prin saponificarea uleiurilor de avocado, soia, germei de grâu și de porumb, morcov, palmier, cocos etc. Acțiunea acestora se atribuie, în primul rînd, conținutului lor în fitosteroli și îndeosebi β -sitosterol, stigmasterol, campesterol, brasicasterol, spinasterol. Cel mai estimat este stigmasterolul, în special pentru cosmetică și dermatologie (G. Proserpio și col., 1975).

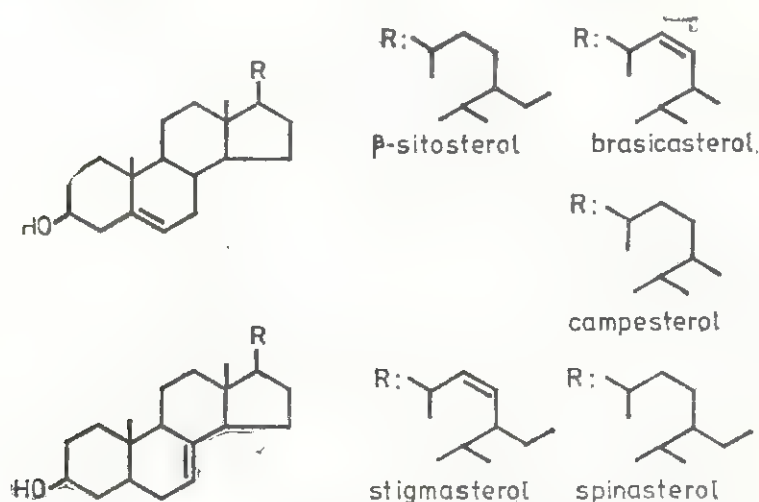


Fig. 392 — Structurile chimice ale β -sitosterolului, brasicasterolului, campesterolului, stigmasterolului și spinasterolului

În ce privește utilizările insaponifiabilului integral, poate fi considerat din două puncte de vedere :

- datorită rolului fotoprotector al insaponifiabilelor bogate în substanțe carotenoide, în aplicații locale sau administrate intern ;
- unele insaponifiabile vegetale acționează asupra dezordinilor de la nivelul țesutului conjunctiv dermic, provocate experimental sau observate clinic. În primul caz cităm tipurile de ulei de palmier, cătină sau lucernă ; în al doilea caz uleiurile de avocado, soia, germei de porumb, măsline, toate bogate în fitosteroli. Astfel de insaponifiabile sînt caracterizate prin cea mai perfectă inocuitate.

În ceea ce privesc proprietățile lor clinice se caracterizează prin activitate geriatrică, protejînd persoanele în vîrstă de infecțiile hibernale. Insaponifiabilele de tip soia și avocado intervin în sclerodermii prin intermediul metabolismului stigmasterolului, cu condiția privării totale de corticosteroizi. Deoarece stigmasterolul în stare pură se obține greu, este înlocuit în tratamente prin insaponifiabilul de soia și avocado.

Bibliografie

1. ADAM G., MARQUARDT V. — Ztsch. Chem., 27 (2), 1987, 41.
2. BRUNNER G., FETTE S. — Anstrich., 88 (12), 1986, 463.
3. FAROOQUI J. A. — Fett. Wiss. Techn., 89 (1), 1987, 30.
4. FAROOQUI J. A., AHMAD R., FETTE S. — Anstrich., 88 (11), 1986, 451.
5. HALLO J. — Fett. Wiss. Techn., 89 (1), 1987, 2.
6. JACINI G., FETTE S. — Anstrich., 88, 1986, 290.
7. NECHIFOR M., DĂNILĂ GH. — Metabolismul lipidelor biologic active, CIMCCL, București, 1984.
8. PANOSSIAN A. G. — Rastit. Resursi, 22 (4), 1986, 441.
9. PORTER N. A. — Free Radicals in Biology, Academic Press, New York, vol. IV, 1980.
10. POWERS D. H. — "Cosmetics, Science and Technology, M. S. Balsam, E. Sagarin, Ed. Wiley, Interscience, New York, vol. II, 1972.
11. ROVESTI P. — Riv. Ital. EPPOS, 62 (4), 1980, 205.
12. SESSA D. F. — J. Agric. Food Chem., 27, 1979, 235.
13. STOSIĆ D., GRUNOVIĆ M., MIRIĆ M. — Pharmazie, 40 (7), 1985, 505.

12.1. Oleum Cacao

Butyrum Cacao

Reprezintă uleiul obținut prin presarea la cald a semințelor arborelui *Theobroma cacao* L., din familia *Sterculiaceae*.

Fructele acestui arbore conțin numeroase semințe dispuse în pulpa mezocarpului. Fiecare sămînță este acoperită de un tegument subțire și dur sub care se găsește un endosperm redus, care pătrunde între culele cotiledonelor dezvoltate. Recoltarea semințelor se face după desfacerea fructelor. Se îndepărtează o parte din pulpa mezocarpului de pe semințe, după care se supun unui proces de fermentație, în gropi sau instalații speciale, la o temperatură de 35—40°C, cînd se desprind și ultimele resturi de pulpă. În acest timp semințele capătă un miros fin, un gust plăcut și o culoare cafeniu violetă. Semințele astfel obținute se supun uscării.

Pentru obținerea uleiului, semințele, uscate lent, se supun torefierii, îndepărtându-se astfel cu ușurință tegumentul. Totodată, prin acest proces se fragmentează și endospermele. Acestea se presează la cald. Uleiul obținut se filtrează tot la cald și se toarnă în forme, obținându-se astfel Oleum Cacao.

Turtele rămase de la presare se pulverizează și aceasta constituie cacaoa.

Caractere. *Butyrum Cacao* se prezintă sub forma unei mase solide, onctuoase, de culoare alb gălbuie, cu miros plăcut și gust de cacao. Punctul de topire este cuprins între 30–35°C.

Compoziția chimică. *Oleum Cacao* este alcătuit din trigliceridele sau gliceridele mixte ale acizilor stearic, palmitic, oleic și arahidonic. În orice caz, procentul de acizi grași saturați trece de 70%, din compoziția gliceridelor. În insaponifiabilul uleiului a fost identificat d- α -amirilenul (A-neo-ursan-3,12-dien).

Întrebuintări. Constituie excipientul pentru confectionarea supozitoarelor, globulelor și bujiurilor. Intră în compoziția a numeroase baze de unguente, creme și farduri.

12.2. Oleum Olivarum

Oleum Olivarum este uleiul gras obținut prin presarea la rece a fructelor coapte de *Olea europaea* L., din familia *Oleaceae*, arbore cunoscut sub numele de măsline. Este originar de pe litoralul Mării Mediterane, unde constituie obiectul unor întinse culturi.

Fructele de măsline sînt drupe cu aspect ovoid, de culoare verde închis sau negricioase, atunci cînd sînt coapte.

Obținerea uleiului. Pentru prepararea uleiului se îndepărtează epicarpul subțire și endocarpul lemnos (sîmburele). S-a determinat că mezocarpul conține 70% ulei gras, în timp ce sîmînța doar 50%. Prin presarea la rece a fructelor coapte, întregi și frumoase, se obține calitatea I de ulei gras. Un ulei de calitate II-a se obține prin presarea la rece a fructelor neselectate. O a III-a calitate de ulei se obține prin presarea la cald, iar prin extracție cu solvenți sau fierbere cu apă a turtelor de la presarea la rece se obține uleiul de calitate a IV-a. Acesta este folosit în industrie pentru fabricarea săpunurilor.

Caractere. Uleiul de măsline este un lichid galben cu nuanță verzuie, cu gust dulce și miros plăcut. Nu este siccativ.

Compoziția chimică. Constituentul principal al uleiului de măsline este trioleina care trece de 80% în componența uleiurilor de proveniență italiană și spaniolă și pînă la 70% în uleiul grecesc și tunisian. Mai conține, în cantități mici, tripalmitină și tristearină, sau gliceride ale acizilor linolic și arahidonic.

În măsline, în diferite faze de maturare, ca și în fracțiunea insaponifiabilă a uleiului gras, se găsesc substanțe aromatice sau terpenoidice ca: oleuropeina, olivilul și uvaolul, pe cînd din tegument a fost izolat un izomer al acidului crategolic, denumit acid maslinic.

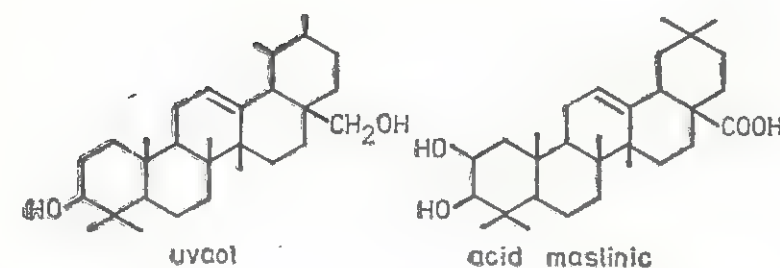
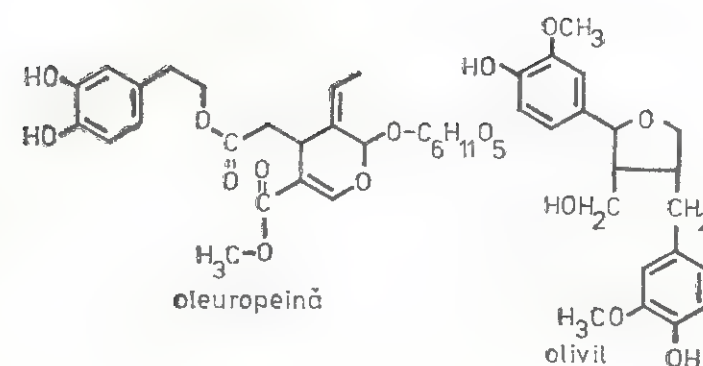
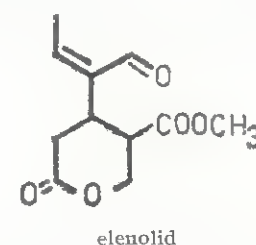


Fig. 393 — Structurile chimice ale substanțelor din fracțiunea insaponifiabilă. Din frunze și scoarța arborelui a fost izolat elenolidul.



Datorită unei cantități mici de acizi grași liberi, uleiul de măsline are o reacție acidă. La +6°C se prinde într-o masă albicioasă, datorită caracterelor trigliceridelor.

Întrebuintări. Uleiul de măsline de calitate a I este utilizat pentru prepararea soluțiilor injectabile, iar cel de calitate a II-a intră în alcătuirea unor forme galenice de tipul unguentelor. Acest ulei este utilizat și în alimentație. Celelalte calități de ulei de măsline au doar utilizări tehnice.

Uleiul de măsline mai este recomandat bolnavilor de ulcer, administrîndu-se o lingură, dimineața, pe stomacul gol, iar hepaticilor și coliticilor, 1–2 linguri dimineața la trezire.

Autorii bulgari Petkov și Manolov, au determinat că frunzele de măsline posedă o acțiune hipotensivă care le situează pe locul trei, după Rauwolfia și visc. După toate probabilitățile această acțiune se datorește oleuropeinei. Frunzele mai prezintă acțiune diuretică și hipoglicemiantă.

12.3. Oleum Helianthi

Este uleiul gras obținut prin presarea la cald a semințelor de *Helianthus annuus* L., din familia *Compositae*, plantă cunoscută sub denumirea populară de floarea soarelui.

Pe tulpina robustă, înaltă pînă la 2 m și chiar mai mult, poartă frunze ovale, dințate, mari și capitule solitare cu diametrul de pînă la 0,50 m. Florile ligulate sînt de culoare galben aurie iar în centrul inflorescenței florile tubuloase, de o culoare generală închisă. Fructul este o achenă, cu cîteva muchii ascuțite, longitudinale, care la unele soiuri sînt mai deschise la culoare, ca niște dungi albe. Alte fructe sînt complet negre.

Caracterele uleiului. Uleiul gras se prezintă sub forma unui lichid limpede galben deschis la culoare, cu gust dulceag și miros slab, caracteristic. Uleiul neutralizat este însă lipsit de miros. Este ușor solubil în solvenți organici lipofili și puțin solubil în alcool. Greutatea specifică, după normele cerute de Farmacopeea Română ed. VIII-a, trebuie să fie cuprinsă între 0,920—0,930 iar indicele de aciditate să fie cel mult 1. Indicele de saponificare trebuie să fie cuprins între 185—198, iar cel de iod de 119—136.

Compoziția chimică. Semințele de floarea soarelui conțin în cotiledoanele lor 35—45% ulei gras, iar uleiul, la rîndul său, este format din:

- 60—75% acid linolic
- 20—25% acid oleic
- 10—15% acizi grași saturați, palmitic, stearic, arahidic
- 1% insaponifiabil

Acești acizi se găsesc în produsul vegetal sub formă de gliceride, dar în funcție de condițiile de păstrare a semințelor, la presare rezultă și un oarecare procent de acizi grași liberi. la care am mai putea adăuga acizii arahidonic și lignoceric, dar în cantități foarte reduse.

Fructele mai conțin lecitină, iar insaponifiabilul este constituit din carotenoide și o serie de fitosteroli ca Δ^7 -stigmastenol, Δ^7 -campestenol, $\Delta^{7,24(25)}$ -stigmastadienol, $\Delta^{7,24(28)}$ -stigmastadienol, $\Delta^{7,9(11),24(28)}$ -stigmastatrienol, iar cu ajutorul dializei prin membrană de cauciuc a fost izolată 3- β -sitosterol-glucozida. Din uleiul de *Helianthus angustifolius* a fost izolată himenoxina, o tetrametoxi-flavonă, pe cînd în tegumentul seminal al fructelor de floarea soarelui a fost identificat acidul clorogenic (acid heliantic) și cafeic.

Întrebuințări. Uleiul de floarea soarelui obținut prin presarea la rece este utilizat pentru prepararea uleiului purificat (*Oleum Helianthi purificatum*) și uleiul sterilizat care servesc la obținerea soluțiilor injectabile uleioase. În prezent, aceste ultime două sorturi se obțin din uleiuri de presare la cald și rafinat. Mai servește, de asemenea, la prepararea uleiului de măserlariță (*Oleum Hyoscyami*) și a linimentului volatil (*Linimentum Ammoniatum*).

Condiții de puritate cerute de Farmacopee. Farmacopeea Română ed. X-a cere controlarea identității uleiului de floarea soarelui pentru a evita posibilitatea substituirii sale cu alte uleiuri.

Uleiul de bumbac: absența acestui ulei se determină prin lipsa colorației roșii care apare la încălzirea sa cu o soluție de sulf, în sulfură de carbon și piridină.

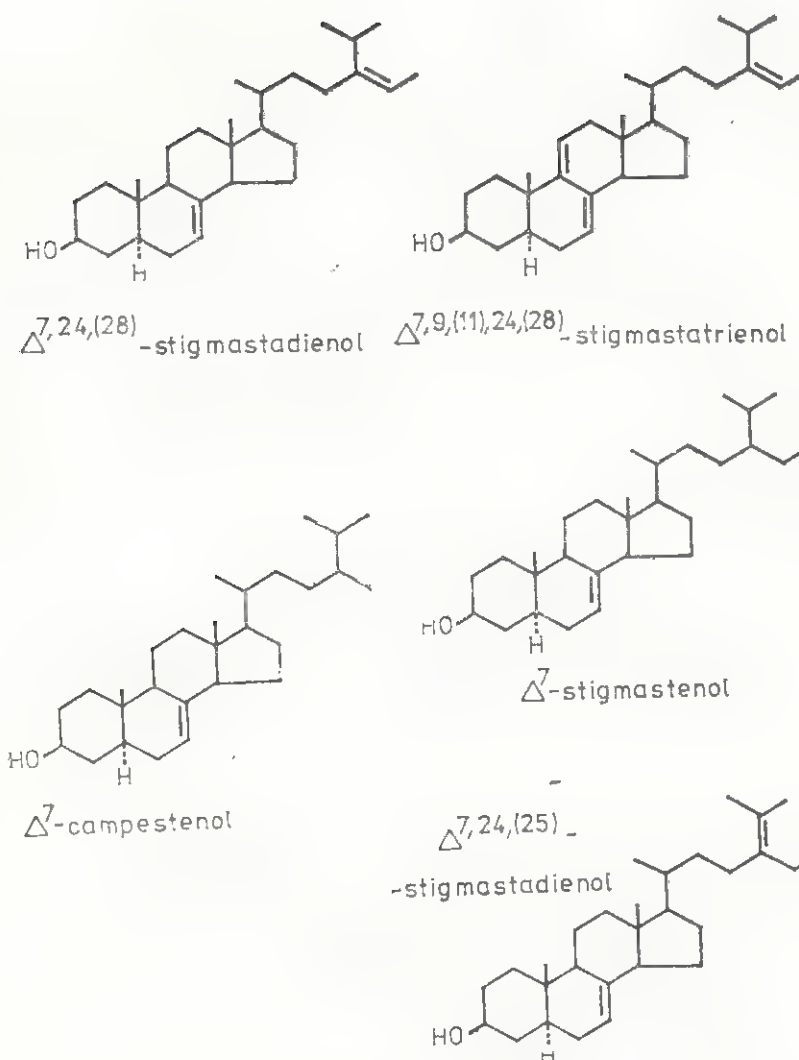


Fig. 394 — Structurile chimice ale sterolilor din fracțiunea insaponifiabilă a uleiului de floarea soarelui

Uleiul de cîneapă: nu trebuie să se schimbe colorația la tratarea cu acid azotic fumans.

Uleiul de crucifere: la tratarea cu o soluție eterică de azotat de argint, la întineric și repaos, nu trebuie să se brunifice sau să depună un precipitant brun. Reacția este posibilă ca urmare a interacțiunii dintre sulful conținut în glicozinoloate (substanțe frecvent prezente în compoziția fructelor de crucifere) și ionul de argint.

Oleum Helianthi neutralisatum. Deoarece la noi în țară, uleiul de măsline reprezintă un material de import, se prepară soluțiile injectabile uleioase cu ajutorul uleiului de floarea soarelui pregătit în mod special.

În Farmacopee se indică la această monografie determinarea, mai întâi, a indicelui de aciditate care se exprimă în acid oleic.

Se dizolvă într-o cantitate de apă la 40°C, carbonat de sodiu cristalizat, egal în greutate cu de două ori cantitatea de acid oleic liber găsit prin titrare. Cantitatea de apă în care se dizolvă carbonatul de sodiu trebuie să fie egală cu jumătate din cantitatea acestuia. Se încălzește uleiul la 40° și se adaugă soluția de carbonat de sodiu, picătură cu picătură, agitând puternic. După 24 ore se decantează uleiul într-un flacon, peste 5 g sulfat de sodiu calcinat, se agită puternic și se filtrează după alte 24 ore.

Soluțiile injectabile uleioase cer pentru preparare un ulei total lipsit de aciditate pentru că, prin degradarea acizilor grași liberi, se poate ajunge la componentele care să altereze principiile active dizolvate în soluția uleioasă.

Asfel, *Oleum Helianthi*, păstrat în condiții necorespunzătoare suferă, ca orice altă substanță grasă, procesul de rîncezire. Descompunerea gliceridelor este atribuită unui proces de autooxidare în care un rol important îl are și prezența apei. Grăsimea absoarbe oxigenul din aer, iar molecula de acid gras se transformă în peroxid activ. Acesta trece într-un peroxid normal în urma cedării energiei sale altei molecule de acid gras, ce va trece în peroxid, procesul cuprinzînd treptat o mare parte din masa grăsimii. Lumina puternică mărește viteza fixării oxigenului. Schematic procesul de oxidare are loc astfel: (Fig. 395).

Peroxidul trece sub acțiunea apei într-un hidroperoxid, apoi într-un dihidroxi-acid gras și peroxid de hidrogen. Peroxidul de hidrogen acționează după aceea, degradînd substanțele active dizolvate în uleiul astfel alterat.

Sub acțiunea ozonului acizii grași nesaturați formează ozonide care, în contact cu apa, se desfac la nivelul legăturilor duble, în molecule mai mici.

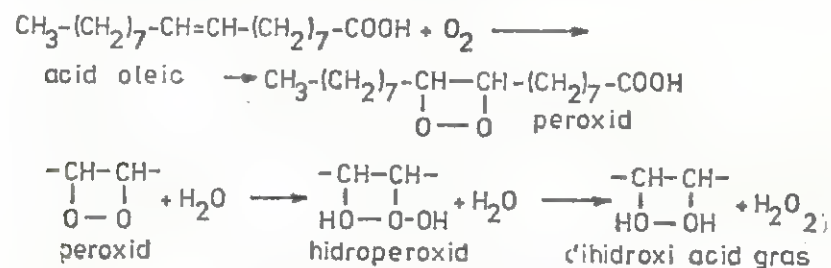


Fig. 395 — Procesul de oxidare a acidului oleic

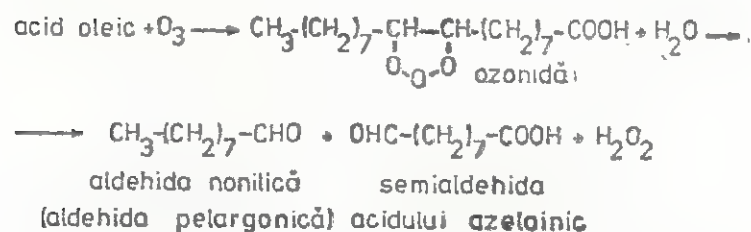


Fig. 396 — Formarea de ozonide care se desfac în aldehide și semialdehide

În fazele mai avansate ale autooxidării, se formează sub acțiunea H_2O_2 , din aldehida pelargonică și semialdehida acidului azelainic, acizii corespunzători (J. Martonfi, 1957).

Nu numai apa oxigenată dar și perioxizii acizilor grași, cît și ozonidele, pot să acționeze direct asupra altora componente, aflate în soluție uleioasă, pe care le oxidează în mod corespunzător. În felul acesta, o grăsime alterată, chiar fără ca din punct de vedere organoleptic să arate modificări, poate să conducă la inactivarea unui preparat, obținut, de altfel, în cele mai bune condițiuni.

În țara noastră, se folosește în scopuri farmaceutice, uleiul de floarea soarelui obținut prin presare la cald, dar care se rafinează în mod corespunzător.

În extractul metanolic din tije de floarea soarelui au fost izolați derivați de cromen, ca desmetoxi-encecalina și desmetoxi-encecalol, cu valoare chemotaxonomică pentru familia Compositae.

Bibliografie

1. VARGA E., SZENDREI K., DINYA Z., REISCH J. — Fitoterapia, 55 (5), 1984,307

12.4. Oleum Sesami

Reprezintă uleiul gras obținut prin presarea la rece a semințelor de *Sesamum indicum* D.C. (sin. *S. orientale* L.), din familia *Pedaliaceae*, numit popular susan. Planta producătoare este originară din China și India și este mult cultivată în Indonezia, Africa, dar mai ales în America Centrală și de Sud.

Caracterele uleiului. Este un lichid limpede, uleios, galben deschis la culoare, cu gust plăcut, dulceag, și lipsit de miros. Oleum Sesami este miscibil cu solvenți lipofili și puțin solubil în alcool.

Compoziția chimică. Este bogat în gliceride ale acizilor oleic și linolic. Alături de acestea mai conține, în diferite proporții și alte gliceride sau componente lipoidice ca:

gliceride ale acidului oleic	50%
gliceride ale acidului linolic	37%
gliceride ale acidului palmitic	7%
gliceride ale acidului stearic	4%
gliceride ale acidului arahidonic	0,4%
gliceride ale acidului lignoceric	0,04%
insaponifiabil	1—1,7%

Mai conține lecitină și doi compuși lignanici sesamina și sesamolina, ultima descompunîndu-se în alți doi derivați aromatici, sesamolul și samina.

Se mai semnalează apoi prezența, în cantități mici, a vitaminelor B, D, E, F.

Identificare. Uleiul de susan încălzit cu o soluție acidă de zahăr trebuie să coloreze stratul acid în roșu.



Cei doi componenți lignanici, sesamina și sesamolina, au proprietatea de a mări toxicitatea piretrinelor, principiile insecticide din *Pyrethri flos*.

Se întrebuițează apoi în industria vopselurilor, la fabricarea lino-
leumului și a diverselor preparate din cauciuc, pentru aparatura medicală.

Caractere. Trebuie să se prezinte sub forma unui lichid limpede, galben deschis, cu gust dulceag, plăcut și miros slab de migdale.

Întreburi/înfări. Se utilizează pentru prepararea unor soluții injectabile uleioase, ca laxativ pentru copii, în dermatologie și cosmetologie ca bază de unguent, dar și pentru calitățile sale cicatrizante și antiinflamatoare. Poate fi înlocuit cu uleiurile de piersici, prune sau cireșe, cu care se aseamănă la proprietăți.

Insaponifiabilul uleiului de soia a căpătat numeroase întrebuințări intrînd în compoziția unor preparate care ameliorează sclerodermitele și pioreele alveolodentare, intră în compoziția unui dermopreparat cu rol de protejare a pielii alterate sau senile. Standardizat la 48—58% acid linolic, uleiul de soia se folosește, chiar sub formă de baie, pentru tratamentul afecțiunilor dermice.

1. GRIGORESCU EM., CIULEI I., STĂNESCU U. — Index Fitoterapeutic, Ed. Medicală București, 1986.
2. LAMAUD E., WEPIERRE J. — Riv. Ital. EPPOS, 60 (9), 1978, 494.

12.8. Oleum Hydnocarpi

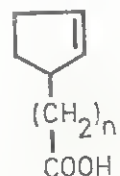
Oleum Chaulmoograe

Sub această denumire se înțelege produsul obținut prin presarea hidraulică a semințelor de *Taraktogenos kurzii* King, din familia *Flacourtiaceae*, precum și de la alte specii din aceeași familie, *Hydnocarpus wightiana* Blume, *H. anthelminthica* Pierre, *H. heterophylla* Blume și altele. Speciile producătoare sînt originare din Birmania, India și R.S. Vietnam. În ultima vreme au fost descoperite specii care produc uleiuri asemănătoare și în alte zone tropicale, ca în Sri Lanka sau unele țări africane.

Caractere. La temperatura obișnuită se prezintă sub forma unui produs moale (semisolid) ce conține și particule cristaline, în masa sa. Are o culoare galbenă sau galben brună, mirosul caracteristic, iar gustul acru.

Compoziția chimică. Semințele de *Hydnocarpus wightiana* conțin 25—30% ulei gras care este constituit din gliceride ale unor acizi grași caracterizați prin prezența unui ciclopentan nesaturat la capătul catenei care, la rîndul său, poate să fie constituită dintr-un număr variabil de atomi de carbon (tabelul 85).

TABELUL 85



Denumirea	Formula brută	n	Duble legături
acid aleprolic	$C_6H_9O_2$	0	—
acid aleprestic	$C_{10}H_{17}O_2$	4	—
acid aleprilic	$C_{12}H_{21}O_2$	6	—
acid alepric	$C_{14}H_{25}O_2$	8	—
acid hidnocarpic	$C_{16}H_{29}O_2$	10	—
acid chaulmoogric	$C_{18}H_{33}O_2$	12	—
acid hormelic	$C_{20}H_{37}O_2$	14	—
acid manoaic	$C_{16}H_{29}O_2$	10	$\Delta^4 \Delta$
acid gorlic	$C_{18}H_{33}O_2$	12	$\Delta \Delta$
acid oncobic	$C_{20}H_{37}O_2$	14	$\Delta \Delta i$

Gliceridele acizilor nesaturați au fost găsite, în deosebi, în uleiul extras din semințele speciilor africane ca *Onguekoa gore*, *Oncoba echinata* Oliver, *Caloncoba glauca* Gilg., *Lindakeria dentata*.

Gliceridele acidului hidnocarpic pot să constituie pînă la 50% din compoziția uleiului, iar cele ale acidului chaulmoogric pînă la 25%, frecvent însoțit de izomerul său acidul gorlic, dar uneori și acidul chaulmoogric poate deveni constituintul major.

În ulei au mai fost identificate gliceride ale acizilor sapuicainhic, taraktogenic și izogadoleic.

Întrebunțări terapeutice. Oleum Hydnocarpi este un vechi remediu antileptos. Are o puternică acțiune asupra mucoaselor și poate provoca intoxicații acute, de aceea se prepară esterii etilici sau derivații oxidați ai acizilor chaulmoogric și hidnocarpic, obținuți prin saponificare. Este demn de menționat că acțiunea farmacodinamică a uleiului se datorește acizilor grași ciclici și nu unui component al fracțiunii insaponifiabile, ca în cazul altor uleiuri (K. Paech, M. V. Tracey, 1955). Pe de altă parte, se consideră că acțiunea bacterică față de *Mycobacterium lepraes-ar* datoră configurației sterice a acizilor nesaturați menționați.

În afară de tratamentul leprei, uleiul de șolmogra, dar mai ales șolmogratul de etil, se recomandă în lupus eritematos, micoze fungoide, tuberculoză pulmonară și laringiană, în tratamentul trachomului, pe cale intramusculară.

Bibliografie

1. GRIGORESCU EM., STĂNESCU U. — Farmacognozie, Ed. IMF—Iasi, vol. III, 1977.
2. TEVINI M., LICHTENTHALER H. K. — Lipids and Lipid polymers in Higher Plants, Springer Vlg., Berlin, Heidelberg, New York, 1977.

12.9. Oleum Ricini

Uleiul de ricin

Este uleiul gras obținut prin presarea la rece a semințelor decorticate de *Ricinus communis* L., din familia *Euphorbiaceae*, specie denumită popular ricin sau căpușă. Planta este originară din Africa de Nord și unele țări Sudasiatice.

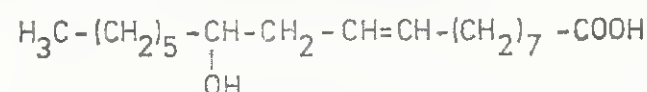
Obținerea uleiului. Uleiul se obține din semințele care, în prealabil, au fost decorticate cu mașini special construite. Miezul se sfarmă și se presează la rece cînd se obține 42—56% ulei gras. Odată cu uleiul trece, însă, în presat și toxalbumina, existentă în cotiledoane, foarte toxică și care poartă denumirea de ricină.

Pentru îndepărtarea toxalbuminelor de tipul ricinei, uleiul astfel obținut este supus unui tratament cu un curent de vapori supraîncălziți cînd acestea vor coagula. Apa reținută de ulei se îndepărtează prin distilare. Uleiul astfel tratat, se trece sub presiune prin cărbune sau pămînt decolorant cînd se realizează și îndepărtarea ricinei. Din turtele rămase se mai poate obține, prin presare la cald sau cu ajutorul solvenților organici (sulfură sau tetraclorură de carbon), un ulei de calitate inferioară, utilizat mai mult în tehnică.

Caracterele uleiului. Uleiul de ricin este un lichid viscos, aproape incolor sau gălbui, cu miros și gust particular. Densitatea sa este cuprinsă între 0,956—0,966. La 0°C se tulbură iar la -16° se prinde într-o masă albicioasă, de consistență moale. Este solubil în alcool absolut, acid acetic, eter și cloroform.

Farmacopeea Română Ed. X-a prevede o probă de solubilitate conform căreia un mililitru ulei trebuie să se dizolve complet, la 20°C, într-un mililitru de alcool.

Compoziția chimică. Uleiul de ricin conține 80% ricinoleină, glicerida acidului ricinoleic (acid 12-hidroxi-oleic).



acid ricinoleic

Datorită oxidrilului, acidul ricinoleic este solubil în alcool, acid acetic, eter, cloroform și insolubil în eter de petrol și benzen.

Uleiul de ricin mai conține gliceride ale acizilor izoricinoleic stereoisomer, stearic, hidroxistearic, dihidroxistearic.

Oleum Ricini dă aceiași reacție cu acidul azotic și rezorcină ca și Oleum Lini.

Utilizări terapeutice. Uleiul de ricin se întrebuințează ca purgativ, pentru copii în doze de 5--10 g, iar pentru adulți 30--50 g. Din cauza gustului neplăcut se prescrie în capsule gelatinoase. Acțiunea purgativă se datorește acidului ricinoleic și stereoisomerului său formați ca urmare a saponificării enzimactice la nivelul duodenului.

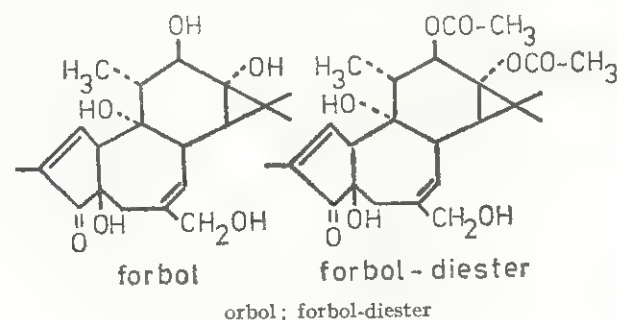
Se utilizează și extern pentru prepararea unor unguente întrebuințate în chirurgie, pentru cicatrizarea rănilor. Cu uleiul de ricin se prepară Collodium elasticum, pentru obținerea unor membrane elastice. Industrial, uleiul de ricin se mai întrebuințează pentru gresarea motoarelor de avion.

12.10. Oleum Crotonis

Este uleiul care se obține prin presarea la rece, sau la cald, a semințelor decorticate sau nedecorticate de *Croton tiglium* L., din familia *Euphorbiaceae*, arbore originar din Djava și India. Conțin, în cotiledoane, 50--60% ulei gras.

Caractere. Uleiul de croton este un lichid limpede, galben sau galben brun; cu timpul devine roșu brun. Are un gust iute, persistent și iritant, iar mirosul este particular, neplăcut. Se dizolvă în toți solvenții organici. Este un ulei sicativ.

Compoziția chimică. S-a determinat prezența gliceridelor acizilor oleic (37%), linolic (19%), palmitic, stearic, miristic, lauric, arahidonic, crotonic și tiglic. Uleiul mai conține o rezină, crotonrezina, cu mare putere vezicantă și o substanță terpenoidică, forboldiesterul, sau diesterul acetic al forbolului.



În ulei se mai găsesc și două toxalbumine care pot trece în ulei. Acestea sînt crotonalbumina și crotonglobulina, denumite global „crotină”, comparabilă cu ricina.

Întrebuințări. Uleiul de croton este un revulsiv energic utilizat, sub formă de unguente și fricțiuni, în sciatică, artrite, reumatism, bronșite, pneumonii etc. De asemenea, este un purgativ drastic în doze de 1--2 picături, administrat în ulei de migdale sau de ricin. Utilizarea în medicina umană și-a pierdut din importanță, fiind folosit, în schimb, în medicina veterinară.

Se pare că acțiunea farmacodinamică se datorește, în cea mai mare măsură, forboldiesterului care este un iritant al pielii, vezicant și cocarcinogen.

Cu multă eficiență, uleiul de croton mai este utilizat în lucrările de laborator cu caracter farmacodinamic.

12.11. Cera Copernicae

Ceara de Carnauba

Este produsul obținut de la o specie de palmier, *Copernicia cerifera* Fabr., arbore originar din Brazilia.

Obținerea produsului. Ceara de Carnauba se obține astfel: mugurii terminali ai arborelui se taie cînd încep să se desfacă frunzele. Aceștia se fragmentează, se usucă și se agită puternic în interiorul unui tambur cilindric. Pulberea gălbuie care se scutură se adună, se topește și se toarnă în forme.

Caractere. Se prezintă sub forma unei mase galben verzui sau brune, friabilă, strălucitoare în spărtură, solubilă în solvenți organici. Prin înălbire poate căpăta aspectul cerei albe.

Compoziția chimică. Conține esteri ai unor acizi grași superiori, cu 25--31 atomi de carbon, cu alcoolul miricilic. Conțin 50% cerotat de miricil, apoi alcool cerilic și acid cerotic.

Întrebuințări. Singura utilizare a cerei de Carnauba este pentru lustruirea drajelelor.

12.12. Adeps Lanae anhydricus

Produsul este constituit din grăsimea obținută de pe lîna oilor, *Ovis aries*, din familia *Ovidae*.

Conținutul lînei în lanolină poate varia în limite foarte largi (2--20%) și aceasta în raport cu rasa animalelor, vîrsta, sexul, originea geografică și sezonul cînd au fost tunse. Fiind în funcție de metabolismul pielii animalelor și compoziția lanolinei poate să difere după condițiile menționate mai sus.

Obținerea lanolinei. Lîna se spală cu apă pentru îndepărtarea sărurilor minerale, apoi cu hidroxizi alcalini pentru degresare. Se obține astfel usucul.

Procedeele mai moderne prevăd spălarea cu detergenți care, prin centrifugare, conduc direct la uscare.

În apele alcaline de la spălarea lînei trec săpunurile cît și fracțiunile insaponifiabile, emulsionate. Un sistem de separare apelează la centrifugare cînd săpunurile se separă de insaponifiabil, dar se mai poate proceda și prin precipitarea lor cu sulfat de magneziu sau clorură de calciu. Cel mai bun sistem prevede, însă, tratarea cu acid sulfuric cînd acizii grași sînt puși în libertate și se ridică la suprafață antrenînd astfel și insaponifiabilul. Se purifică apoi prin topire și filtrare.

Pentru îndepărtarea componentilor acizi se retransformă în săpunuri iar separarea insaponifiabilului se realizează prin extracție cu eter de petrol sau acetonă. O bună purificare se face prin filtrare pe argilă sau cărbune și distilare sau antrenare cu vapori, în vid. Decolorarea se mai poate efectua cu bicromat în mediu acid, permanganat, clor etc., procese urmate de o îndelungată spălare cu apă. O astfel de lanolină, decolorată cu oxidanți, nu este admisă însă în practica farmaceutică. În figura 398 este redată, după Fawaz, o schemă de preparare a lanolinei farmaceutice.

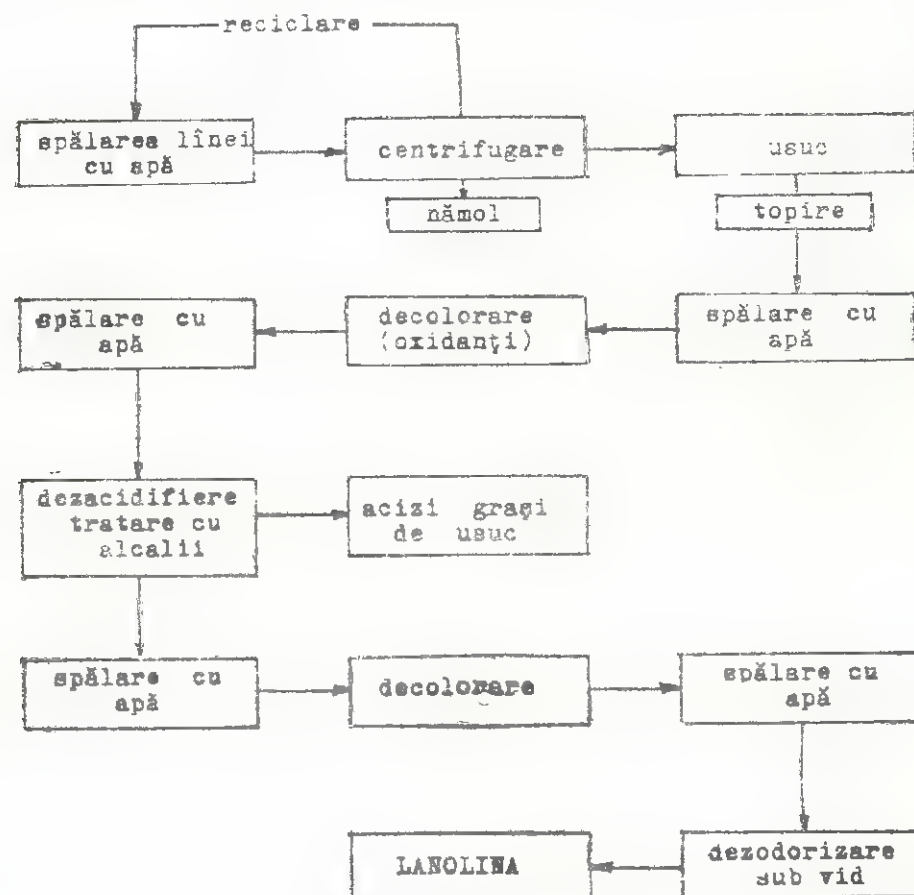


Fig. 398 — Schema de preparare a lanolinei

Caractere. Lanolina se prezintă sub forma unei mase moi, vîscoase de culoare galbenă sau galben cenușie. Cînd este bine purificată prezintă un miros slab, particular. Punctul de topire este cuprins între 36—42°C. Indicele de aciditate nu trebuie să depășească valoarea 1, cel de saponificare 94—106, iar indicele de iod să fie cuprins între 13 și 32. Este insolubilă în apă, greu solubilă în alcool, ușor solubilă în eter, acetonă, benzen, cloroform, sulfură de carbon. Prin triturare cu apă înglobează o cantitate dublă, din aceasta, fără a-și pierde consistența.

După datele din literatura de specialitate, o bună lanolină anhidră prezintă următoarele caracteristici:

umiditate	0,1%
densitate	0,834—0,892
indice de nefracție	1,4700—1,4750
indice de peroxid max.	6
punct de picurare	36—42
indice de saponificare	94—106
indice de aciditate max.	1
indice de iod	18—32

Farmacopeea Română Ed. X-a prezintă monografia Adeps Lanae hydrosus care este o lanolină cu 25% apă.

Compoziția chimică. Conține 60% acizi grași, cerotic, lanoceric și lanopalmitic, esterificați cu alcool cerilic și cetilic, cu colesterol, lanosterol, γ -lanosterol, dihidrolanosterol și agnosterol. Partea insaponifiabilă este formată din alcooli liberi, hidrocarburi parafinice și cetone steroidice.

Într-un studiu sistematic, F. Fawaz (teză doct., 1971) a reușit să pună în evidență un mare număr de componenți ai lanolinei, ceea ce demonstrează compoziția sa deosebit de complexă. Diferitele categorii de substanțe identificate de Fawaz, sînt redată mai jos:

Hidrocarburi

- 42 compuși cu catenă normală de la C_9 la C_{30}
- 64 compuși cu catenă ramificată de la C_{16} la C_{18}

Acizi grași

- liberi, saturați, nehidroxilați
- 24 compuși cu catenă normală de la C_{12} la C_{44}
- 18 compuși izo de la C_{12} la C_{44}
- 17 compuși anteizo de la C_{13} la C_{45}
- esterificați, saturați, nehidroxilați
- 27 compuși cu catenă normală de la C_8 la C_{38}
- 17 compuși izo de la C_8 la C_{40}
- 18 compuși anteizo de la C_7 la C_{41}
- nesaturați, monoetilenici
- 17 compuși normali de la C_{18} la C_{29}
- 15 compuși izo de la C_{12} la C_{40}
- 14 compuși anteizo de la C_{13} la C_{29}
- esterificați, α -hidroxilați
- 23 compuși cu catenă normală de la C_{10} la C_{32}
- 12 compuși izo de la C_{12} la C_{34}
- 12 compuși anteizo de la C_{11} la C_{33}
- esterificați, α -hidroxilați
- 14 compuși normali de la C_{22} la C_{36}

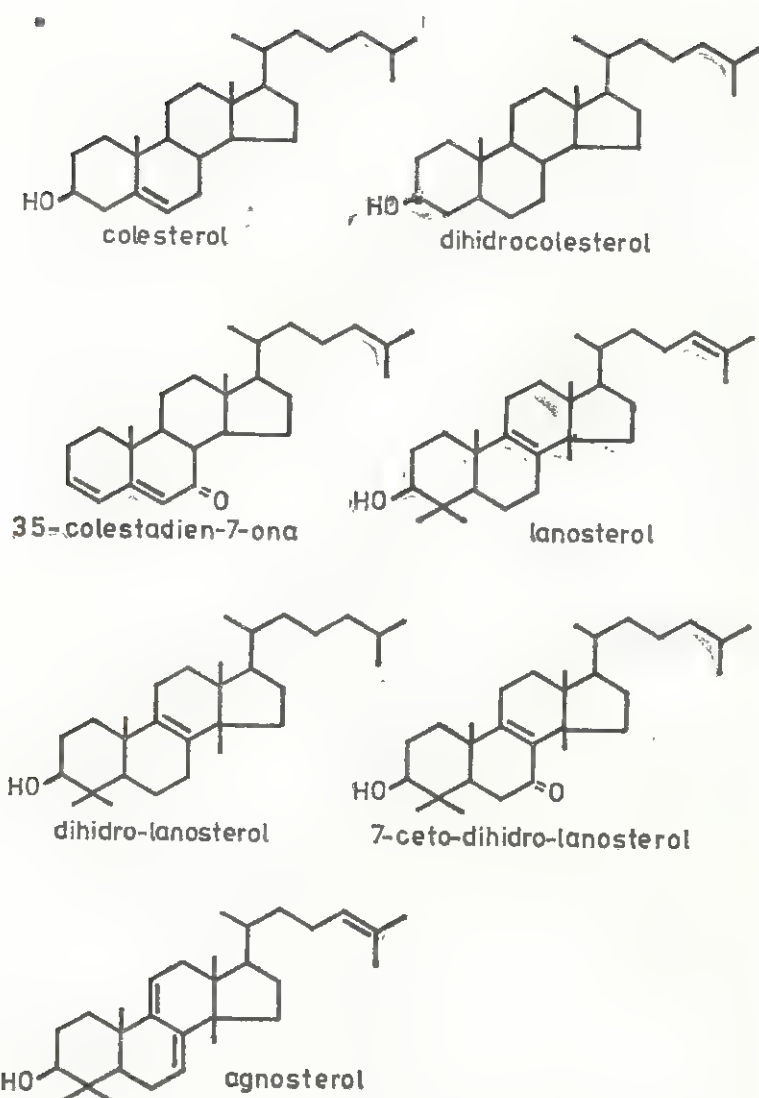


Fig. 399 — Structurile chimice ale sterolilor din compoziția lanolinei

- 8 compuși izo de la C_{22} la C_{36}
- 7 compuși anteizo de la C_{28} la C_{35}
 - polihidroxilați
- Alcooli
 - monoalcooli alifatici
- 16 alcooli normali de la C_{14} la C_{35}
- 12 compuși izo de la C_{14} la C_{36}
- 10 compuși anteizo de la C_{17} la C_{35}
 - 1,2-alcandiolii alifatici

- 12 1,2-alcanoli normali de la C_{12} la C_{24}
- 10 1-2-alcanoli izo de la C_{12} la C_{30}
- 9 1,2-alcanoli anteizo de la C_{13} la C_{23}

Steroli

7-cetocolesta-3,5-diena

colesterol

dihidrocolesterol

Alcooli triterpenici

lanosterol

dihidrolanosterol

3- β -hidroxi-7-cetolanosta-8-ena

Polioli și fracțiuni nedeterminate

Reacții de control. Lanolina trebuie controlată în ceea ce privește prezența glicerinei, a săpunurilor, substanțelor oxidante și a sărurilor solubile. Umiditatea maximă admisă nu trebuie să depășească 1% iar cenușa totală să nu treacă de 0,1%.

La tratarea unei soluții cloroformice cu 1 ml anhidridă acetică și 2 picături de acid sulfuric concentrat, dă o colorație verde (reacția Liebermann-Burchardt).

Întrebuințări. Marele avantaj prezentat de lanolină, în sensul înglobării de cantități mari de apă, oferă acesteia un rol primordial între bazele de unguent, atât cele cu întrebuințări terapeutice cât și cosmetice. De asemenea, mai este folosită ca emulsionant sau ca agent de suspensie, în tehnica farmaceutică.

Își găsește o serie de aplicații în tehnică drept anticoroziv, lubrefiant etc.

12.13. Oleum Jecoris aselli

Oleum Morrhuae

Untura de pește

Este uleiul gras izolat din ficatul proaspăt al peștelui *Gadus morrhua* L. și alte specii de *Gadus*, din familia *Gadidae*, originare din apele reci ale Oceanului Atlantic de Nord.

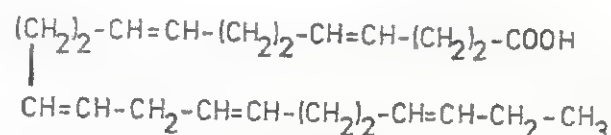
Pescuirea speciilor de *Gadus* se face între lunile decembrie și aprilie când acești pești se apropie de țarm. Cele mai mari producătoare de untură de pește sînt Rusia și Norvegia.

Obținerea. După eviscerarea peștilor, se îndepărtează vezica biliară, apoi ficatul se taie și se mărunțește după care se aduce într-o soluție concentrată de clorură de sodiu care se supune electrolizei. În felul acesta are loc dezintegrarea celulelor.

Electrolizatul se încălzește cu vaporii de apă la 50°C după care uleiul eliberat se centrifughează. Prin răcirea uleiului la -5°C, se depune un stearopten format din gliceridele acidului stearic, care se separă prin filtrare, rămânând untura de pește terapeutică.

Caractere. Este un lichid limpede, galben deschis la culoare, cu miros de pește și gust caracteristic. Untura de pește este mai puțin sicitivă decît uleiurile vegetale, este solubilă în alcool, eter și sulfură de carbon iar densitatea sa este cuprinsă între 0,922 și 0,932.

Compoziția chimică. 85 % din totalul gliceridelor din compoziția unturii de pește provin de la acizii clupanodonic, arahidonic, terapic, gadoleic, jecoleic, oleic; 15 % sînt gliceride ale unor acizi saturați ca palmitic, miristic, stearic.



acid clupanodonic

Insaponifiabilul, care ajunge pînă la 1,5 %, este format din colesterol și vitaminele A, D și E.

Untura de pește trebuie să conțină 600 U.I./g vitamină A și 85 U.I./g vitamină D.

În afara acestor componente de bază, untura de pește mai conține o serie de compuși foarte diferiți ca structură chimică. Astfel, s-au determinat combinații organice care conțin în molecula lor brom și iod, lecitine și fosfolipide, amine de tipul butilaminei, hexilaminei și tiraminei. În cantități reduse s-au determinat meruina și azelaina, două substanțe aparținînd clasei ptomainelor. În cantități, de asemenea infime, s-a stabilit prezența și a unor acizi biliari. S-a mai pus în evidență un pigment (lipocromul) care servește la identificarea unturii de pește. În plus, s-au identificat substanțe cu funcție cetonică și acțiune antibiotică.

Reacții de identificare. La tratarea unturii de pește cu acid sulfuric concentrat se obține o gamă de culori, de la roșu la violet și pînă la brun.

O altă reacție de identificare, bazată tot pe acțiunea unui acid anorganic, este cea cu acid azotic cînd se obțin colorații variînd de la roșu intens la galben.

Sub acțiunea triclorurei de stibiu, în soluție cloroformică, se obține o coloană albastră (reacția Carr-Price).

Controlul purității. După F R. IX-a se controlează prezența metalelor grele, a uleiurilor străine, a uleiurilor sicative și minerale. O probă lăsată timp de trei ore la 0°, nu trebuie să depună un reziduu sau să se tulbure.

Dozarea vitaminei A. Analiza cantitativă recurge la metoda fotometrică. O cotă parte de untură de pește se saponifică cu hidroxid de potasiu, într-o pîlnie de separare, apoi se spală cu multă apă. Se extrage cu eter partea insaponifiabilă iar extractul eteric este supus, succesiv, tratamentului cu apă, hidroxid, apă. Extractul eteric, astfel purificat, se usucă pe sulfat de sodiu anhidru și se distilă în curent de CO₂. Reziduu obținut, în urma distilării, se dizolvă în 3 ml cloroform și se tratează cu anhidridă acetică și triclorură de stibiu. Se fotometrează citind extincția la 610 nm.

Acțiune și utilizări terapeutice. Pe baza componentelor active prezente în cantități mari, a vitaminelor A și D, a elementelor minerale ca fosfor, iod și brom, dar și datorită rapidității cu care se asimilează gliceridele,

untura de pește se administrează intern în avitaminoze. Administrarea în acest scop se face fie ca atare, fie în capsule gelatinoase, sau sub formă de emulsii.

Se întrebuițează în rahitism, subnutriție, tuberculoză, scrofuloză, carii dentare. Sub formă de clisme, untura de pește se administrează împotriva oxiurilor.

La noi în țară, a fost întreprins un studiu pentru valorificarea rechinului din Marea Neagră, *Squalus acanthios*, din care s-a obținut un produs bogat în lecitine și vitaminele A și D₃.

12.14. Cera flava

Este produsul constituit din secreția hipodermică, transudată, a albinei lucrătoare, *Apis mellifica*, din dreptul inelelor ventrale și abdominale. Această secreție străbate epiderma și se depune pe ea sub formă de lame foliacee. Albina le adună cu ajutorul picioarelor posterioare, le mastică în filamente moi și construiește fagurii. Prin topirea fagurilor în apă, la fierbere, ceara se adună la suprafață și se separă.

Caractere. Ceara galbenă se prezintă sub formă de plăci sau masă galbenă, cu fractură mată și granuloasă. Uneori, la partea inferioară a fragmentelor, este mai închisă la culoare și neuniformă datorită impurităților care s-au depus pe fundul vasului în care a fost topită. Produsul nu are gust, mirosul este caracteristic, plăcut, de fagure; punctul de topire este de 62–65°C. Malaxată, între degete, nu trebuie să se sfărîme ci să se transforme într-o masă plastică.

Ceara este insolubilă în apă și alcool rece, solubilă în cloroform, terebentină, uleiuri grase; la rece este parțial solubilă în eter și benzen. Densitatea sa este mai mică decît a apei, 0,950–0,965.

Compoziția chimică. Prin extracție cu alcool fierbinte se obține o fracțiune solubilă (18 %) numită cerină și o fracțiune insolubilă (70–75 %) denumită miricină.

Cerina, la rîndul său, este alcătuită din două fracțiuni: una solubilă la rece, ceroleina, care se găsește în cantitate de 3–5 % și o parte insolubilă, cerina propriu zisă (13 %). Ceara galbenă mai conține 40 % alcooli superiori, miricilic, cerilic, neocerilic, montanilic. Miricina este esterul acidului palmitic cu alcoolul miricilic, alături de care se găsește o mică cantitate de stearat de miricil.

Alți componenți ai cerei mai sînt hidrocarburile de tipul n-heptacosan, hentriacontan, pentacosan, nonacosan (în proporție de 12 %) și acizii grași cerotic, neocerotic, melisic, montanic, în cantități de 14–15 %. În sfîrșit, în concentrații foarte mici, conține grăsimi obișnuite.

Ceroleina este o substanță aromată care conferă mirosul plăcut al cerei.

Controlul purității. F R. IX-a cere controlul decoloranților chimici, determinarea substituirii posibile cu parafină, controlul acidului stearic, determinarea colofoniului și a săpunurilor.

12.15. Cera alba

Este produsul obținut prin albirea cerei galbene, sub formă de foi subțiri, la soare. Aceste foi se obțin prin topire, turnare pe un tambur care se rotește și răcire într-un bac cu apă. Albirea cu bioxid de sulf sau apă oxigenată nu este permisă pentru ceara farmaceutică.

Caractere. Produsul se prezintă sub formă de plăci sau discuri de culoare albă sau slab gălbuie. Are un aspect uniform, fractură cristalină și granulație fină. Nu posedă gust, iar mirosul este plăcut. Este însă mai dură și mai sfărâmicioasă decât ceara galbenă iar prin malaxare nu se transformă într-o masă plastică.

Controlul purității. Se cere lipsa totală, din ceara albă, a clorurilor, sulfatilor și decoloranților.

Întrebuințări. Ambele sorturi de ceară se utilizează la prepararea unguentelor, cremelor, emplastelor, ceratelor etc.

12.16. Cetaceum

Sperma Ceti, spermanțet, alb de balenă

Reprezintă produsul obținut din grăsimea aflată în cavitățile pericraniene ale cașalotului, *Physeter macrocephalus*, din familia *Physeteridae*, mamifer originar din oceanele Atlantic, Pacific și Indian.

Denumirea de alb de balenă este improprie deoarece nu se extrage din grăsimea de balenă, iar cea de Spermaceti nu înseamnă că produsul se obține din lichidul seminal al cașalotului.

Obținerea produsului. Cetaceul se obține astfel: se perforează craniul cașalotului, în dreptul nărilor și se scurge uleiul conținut în craniul cașalotului, în dreptul nărilor și se scurge uleiul conținut în cavitățile pericraniene. Acesta se lasă în repaos, în recipiente, timp în care se depune un strat alb, solid. Se separă, iar uleiul rămas se răcește obținându-se astfel o masă semisolidă. Aceasta se presează hidraulic și se saponifică cu hidroxid de potasiu pentru a îndepărta și ultimile urme de ulei gras. Masa solidă obținută se topește în apă fierbinte, se spală și se toarnă în forme.

Caractere. Produsul se prezintă sub forma unor fragmente ușoare, alb sidefii, cu o structură lamelară, cristalină. Sînt transparente, în foi subțiri detașate, au un aspect onctuos, nu lasă pată grasă pe hîrtie iar mirosul și gustul este foarte slab, caracteristic.

Punctul de topire este de 45°—50°C, este solubil în eter, cloroform, uleiuri grase și volatile, alcool fierbinte.

Cetaceul expus la aer se îngălbenește și începe să rîncezească.

Compoziția chimică. Conține în cantitate mare alcool cetilic și esterul alcoolului cetilic cu acidul palmitic, cunoscut sub numele de cetină (palmitat de cetil). Alături de cetină se mai găsește laurinatul, miristatul și stearatul de cetil.

Cetaceul nu poate fi saponificat cu hidroxid de potasiu în mediu apos ci numai în mediu alcoolic. Poate fi distilat prin încălzire menajată.

Controlul purității. După Farmacopeea Română Ed. IX-a produsul nu trebuie să conțină parafină, acid stearic și ceară, cu care poate fi substituit.

Întrebuințări. Cetaceul are largi utilizări, ca bază asociată, în unguente și în cosmetică.

Observație. Cașalotul *Physeter catodon* elimină din intestinele sale, în apa mării, concrețiuni voluminoase, spongioase, mai ușoare decât apa, de culoare cenușie, denumită „Ambre gris”, sau ambră. Conțin 80% colesterol, 5- β -colestan-3- α -ol, ulei gras, ambreină, acid benzoic, o fracțiune cetonică, parafină.

Pe lângă mirosul său propriu, deosebit de parfumat și plăcut, este mult apreciată ca fixator al parfumurilor fine.

ERATĂ

Pag. Rând, alineat, fig., formulă	În loc de	Se va citi
1	2	3
47 6 de jos	pe frunze și semințe	pe fructe și semințe
62 formula	$\begin{array}{c} \text{HC}-\text{OH} \\ \\ \text{C}-\text{H}_2\text{O}-\text{P} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{HC}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2\text{O}-\text{P} \end{array}$
65 13 de sus	conform reacției	conform reacției din fig.14
65 16 de jos	în schema 7	în figura 14
71 3 de sus	nucleu ozuroni	nucleu ozuronic v. pag. 72 sus
75 fig. 28 și 29	numerotarea carbonilor	numerotarea carbonilor se citește invers mersului ace- lor de ceasornic
87 decalarea figurilor	fig. 41; fig. 42; fig. 43; fig. 44	fig. 41, 42; fig. 43; fig. 44; fig. 45
88 Fig. 43 formula acidului corismic	$\begin{array}{c} \text{CO}_2 \\ \\ \text{O}-\text{C}-\text{COOH} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{O}-\text{C}-\text{COOH} \end{array}$
93 Fig. 49	ac. fenil-piruvic se dehi- drogenează	se hidrogenează la acid fenil-lactic
96 5 de jos	schema nr. 59	fig. 53
98 Fig. 54 prima	DAP(dimetil-alil-pirofos- fat)	umbeliferonă
99 formula de sub fig. 57	4 fenilcumarine; 3 fenil- cumarine	3 fenilcumarine; 4 fenilcu- marine
108 rândul 6 după fig. 66	carboni 2,3 și 4'	carboni 2,3 și 4
111 și rândurile 9, 10,	calcon-flavonon, flavono- noli, flavonone, flavono-	calcon-flavonon, flavononoli, flavanone, flavanolilor
112 11 și 13 de jos	D ₂ O	D ₂ O
116 9 de sus	Lucrând cu plante de	Lucrând cu plantule de ...
121 Fig. 87	---CO + HSCoA + + H ₂ O...	---CO ₂ + HSCoA + + H ₂ O...
121 și Fig. 87 și 88	sint inversate	Fig. 87. Biosinteza acid acetyl-acetic-CoA Fig. 88. Formarea malo- nil-CoA din acid oxalic
123 Rândul 5 de sus	malonil-CoA	malonil-CoA
127 Fig. 95 formula 3-a	oxigen sub formulă	punte oxidică
127 Fig. 96 la prima formulă	NH ₂	NH ₂
129 Fig. 97 în formulă la punctul (4)	acetyl-CoA	acil-CoA
133 Fig. 104 ultima formulă	HC 	H ₃ C

(continuare)

1	2	3	4
136 Fig. 109 la formula plumbaginei			
136 Fig. 109 ultima formulă	1,4 dihidroxinaftalina	1,4-naftochinona	
141 Fig. 117 la cabocationul intermediar			
161 Fig. 146 legenda	de lanosterol	la lanosterol	
164 2 de sus	specifică constată	specifică constantă	
168 19 de sus	tioetre	tioeter	
183 18 de jos	oipurin-	ai purin-	
242 rd. 9 de jos	(uleiuri, ...	(uleiuri volatile, ...	
243 rd. 19 de sus	HP ₂ O ₅	P ₂ O ₅	
259 rd. 9 după tabel	aromatografie	cromatografie	
291 rândul 5 după tabel	astfel de miros	miros de acid acetic	
294 rândul 8 de sus	x-caragenină	α-caragenină	
315 rândul 1 după titlu	Sînt frunzele	Sînt florile	
320 rândul 6 de jos	emulsia	emulsina	
325 rândul 21 de sus	absolut generală,	... generală de dozare,	
327 rândurile 15 și 16 de sus	3000/cm ³ ... 2500/cm ³	3000/cm ³ ... 2500/cm ³	
331 Fig. 233	cid corismic	acid corismic	
348 formula	OH din poziția meta	OCH ₃	
349 rândul 11 de sus	trasterol	taraxerol	
396 La formula de mai jos	resverarol	resveratrol	
398 rândul 17 de sus	PODOPHYLLIUM	PODOPHYLLINUM	
413 tabel 36, după aliniat 2	dubla legătură între C2—C3	se șterge	
414 1 de jos	tabelul 1	tabelul 38	
426 formula	benzoil-cinamoil	cinamoil-benzoil	
437 2 de jos	specifice	specifice	
449 3 de sus	3—9	5—9%	
457 11 de sus	5c—73%	50—73%	
457 1 de jos	în folosirea randamentului	în folosirea oxigenului	
463 23 de jos	înîlnită	înîlnită	
464 8 de sus	izoarenol	izoarenol	
467 4 de sus	flavonozide	flavonozide	
469 5 de jos	asmbunigrozida	sambunigrozida	
469 23 de sus	ferulii	ferulic	
471 Fig. 296	la izosilicristină—CHOH și —OCH	—CH ₂ OH și —OCH ₃	
473 15 de sus	heptapeptid	heptapeptid	
474 formula	dubla legătură liberă	la dubla legătură oxigen	
475 6 de sus	metoxilate	metoxilare	
475 fig. 299	ciclul cu oxigen fără sarcină	cu sarcină pozitivă (+)	
477 fig. 300	cianidol, ciclul 2 fără sarcină	cu sarcină pozitivă (+)	

(continuare)

1	2	3	4
477 ultima formulă	acid hibiscic	polimer proantocianic	
478 formula	structura protocianinei (litere groase)	se elimină (se repetă)	
478 6 de jos	acid clorhidric concentrat	acid clorhidric	
486 formula	polimeri proantocianic	acid hibiscic	
541 ultima formulă raponticozida	O-gl	se mută la carbonul de sus	
560 rândul 2 de jos	octonă	lactonă	
561 Fig. 332 formula a 2-a	H de la C ₁₀	CH ₃	
580 rândul 5 de sus	1984, 51	1984, 195	
590 rândul 7 de jos	Copressi Digitalis	Compressi Digitalis	
602 legenda			
Fig. 343 și rândul 4 de sus p. 604	periplogenol	periplocigenol	
604 tabelul 70	periplocigenol C ₁₀ =CH	CH ₃	
611 Fig. 346 legenda	strofadogenol	strofantogenol	
627 rândul 7 de sus	autacoizi	antracoizi	
631 Fig. 354 formula spirostanului	un H de la C ₃₅	CH ₃	
650 rândul 7 de jos	1984, 51	1984, 225	
652 Fig. 366	genol d TR ₂ =H genol j R ₁ =CH ₂ OH ₂	R ₂ =H R ₁ =CH ₂ OH	
654 rândul 20 de jos	reproducătorilor	reproducerii	
675 Fig. 377 legenda	barintogenol C	barintogenol C	
683 rândul 6 de sus	mnoza	manzoa	

Redactor de carte: Prof. dr. V. STANESCU
Tehnoredactor: MIHAI ȘTEFĂNACHE

Bun de tipar: 02-12-1993.
Formatul: 16/70×100.
Hirtia: scris IA 70×100/60.
Coli tipar: 46.

Tiparul executat: Imprimeria „ARDEALUL” Cluj
B-dul 22 Decembrie nr. 146
Comanda 283

